616927
G11t

SEPARAT-ABDRUCK

AUS

ERGEBNISSE DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DES MENSCHEN UND DER TIERE.

XVIII. JAHRGANG. I. ABTEILUNG. 1915.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. O. LUBARSCH (KIEL) UND PROF. DR. R. VON OSTERTAG (BERLIN).

TYPHUS ABDOMINALIS

VON

WALTER GAEHTGENS, HAMBURG.

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN WIESBADEN
1915.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Untersuchungen

über die

Arteriosklerose des kleinen Kreislaufs.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Lund

von

Malte Ljungdahl,
ehemaligen Assistenten der Klinik.

Mit einem Vorwort von Professor **K. Petrén,** Lund.

Mit 17 Abbildungen auf Tafel I—IV.

Preis Mk. 8.—.

Grundzüge

der

Physikalischen Chemie

in ihrer

Beziehung zur Biologie.

Von

S. G. Hedin,
Professor der medizinischen und physiologischen Chemie
an der Universität Uppsala.

Inhalt: I. Osmotischer Druck. II. Kolloide. III. Aus der chemischen Reaktionslehre. IV. Die Enzyme. Antigene und Antikörper. V. Ionen- und Salzwirkung.

Preis Mk. 6.—, geb. Mk. 7.20.

Das
Geheimnis der menschlichen Sprache.

Von

Dr. med. et phil. **Niessl v. Mayendorf,**
Privatdozent an der Universität Leipzig.

Preis Mk. 2.—.

2. Typhus abdominalis.

Von

Walter Gaehtgens, Hamburg.

Inhalt.

Seite

Literaturverzeichnis 394

I. Eigenschaften des Typhusbazillus 410

II. Spezielle differentialdiagnostische Merkmale 415

III. Die Ergänzung der bakteriologischen Differentialdiagnose durch die serologischen Untersuchungsmethoden und Ausflockungsverfahren 418

IV. Atypische und variable Typhusstämme. Mutationen 424

V. Tierpathogenität 431

VI. Nachweis und Verbreitung der Typhusbazillen im menschlichen Körper . . 435

a) Fäzesuntersuchung. Spezielle Nährböden 436

b) Typhusbazillennachweis im zirkulierenden Blut 450

c) Typhusbazillen in den Harnwegen 454

d) Typhusbazillen in den Respirationsorganen 456

e) Typhusbazillen in den Gallenwegen 456

f) Metastatische Eiterungen 458

VII. Ergänzung der bakteriologischen Diagnostik durch die Immunitätsreaktionen 460

a) Agglutination 460

b) Fadenreaktion 470

c) Konglutination 471

d) Präzipitation 472

e) Bakteriozidie 472

f) Phagozytose 473

g) Meiostagmin- und Epiphanin-Reaktion 475

h) Komplementbindung 476

i) Anaphylaxie 477

VIII. Mischinfektionen. Atypische Typhuserkrankungen 480

IX. Bakteriologische Auffassung des Typhus 483

X. Epidemiologie 486

a) Boden- und Kontakttheorie 486

b) Zustandekommen der Typhusinfektion 487

c) Weitere Umstände, die das Zustandekommen der Typhusinfektion begünstigen 493

d) Quellen der Infektion 495
1. Typhuskranke 495
2. Typhuswirte 499
e) Übertragungswege 508
1. Direkte Infektion 508
2. Indirekte Infektion 509
XI. Typhusbekämpfung 517
a) Allgemeine Massnahmen 517
b) Die eigentliche Typhusbekämpfung 518
XII. Aktive und passive Immunisierung 527
a) Wesen der Typhusimmunität 527
b) Typhusimpfstoffe 531
c) Prophylaktische Typhusimpfungen beim Menschen 534
d) Therapeutische Typhusimpfungen beim Menschen 539
e) Serumtherapie 541

Literaturverzeichnis.

In der nachstehenden Abhandlung sind im wesentlichen nur die Arbeiten von Anfang 1908 bis Ende 1913 berücksichtigt worden. Hinsichtlich der früher erschienenen Veröffentlichungen sei auf folgende Artikel verwiesen:

a) Fromme, Ätiologie des Typhus und Paratyphus. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. d. Menschen u. d. Tiere. Jahrg. 13. 1909.
b) Fornet, Immunität bei Typhus. Handb. d. path. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 3. 1913.
c) Kutscher, Abdominaltyphus. Handb. d. path. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 3. 1913.
d) Weichardt u. Haussner, Dauerträger und Dauerträgerbehandlung bei infektiösen Darmerkrankungen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913.

1. Abe, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 1924.
2. Achard und Foix, Compt. rend. soc. biol. Bd. 67. 1909. S. 771.
3. Ainsworth, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 13.
4. Albert und Mendenhall, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1912. S. 154.
5. Alexandrescu, Zeitschr. f. Chemother. Ref. Bd. 2. 1913. S. 1108.
6. Almquist, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 45. 1908. S. 491.
7. Derselbe, Hyg. Tidskrift 1908. Bd. 1.
8. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 175.
9. Derselbe, ebenda Bd. 60. 1911. S. 167.
10. Altmann, ebenda Bd. 54. 1910. S. 174.
11. Altmann und Schultz, Zeitschr. f. Immun. III. 1909. S. 98.
12. d'Amato, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 337.
13. Anders, ebenda. Ref. Bd. 49. 1911. S. 256.
14. Anderson, Med. Record. Bd. 74. 1908. Nr. 22.
15. Anderson und Goldberger, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1913. S. 1000.
16. Andriescu und Ciuca, Ann. Pasteur Bd. 27. 1913. S. 170.
17. Ardin-Delteil, Nègre und Raynaud, Compt. rend. Acad. scienc. Bd. 155. 1912. S. 1174.
18. Dieselben, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 371.
19. Dieselben, Ann. Pasteur. Bd. 27. 1913. S. 644.
20. Arima, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 63. 1912. S. 424.
21. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 65. 1912. S. 183.
22. Arnsberger, Med. Klin. 1910. S. 1398.
23. Ascoli, Compt. rend. soc. biol. Bd. 65. 1908. S. 611.
24. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 62.
25. Ascoli und Izar, ebenda 1910. S. 954.

616.927
Gilt.

REMOTE STORAGE

26. Ast, ebenda 1910. S. 2624.
27. Derselbe, ebenda 1911. S. 2389.
28. Austrian, Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys. Bd. 13. 1912. S. 782.
29. Bacmeister, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 211, 283 u. 339.
30. Bähr, Hyg. Rundsch. Bd. 18. 1908.
31. Baerthlein, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 31 und Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. Beiheft.
32. Bail, Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 10.
33. Bail und Rubritius, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 43. 1907. S. 641.
34. Bamberg und Brugsch, Med. Klin. 1907. Nr. 31.
35. Barantschik, Zeitschr. f. Immun. Bd. 18. 1913. S. 465.
36. Bass, Militärarzt 1908. Nr. 6—10.
37. Bassenge, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 139 u. 1257.
38. Bates, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 50. 1908. Nr. 8.
39. Battlehner, Inaug.-Diss. Strassburg i. Els. 1910.
40. Baumann, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 29. 1908. S. 377.
41. Baumann und Rimpau, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47. 1908. S. 136.
42. Bayer, ebenda Ref. Bd. 46. 1910. S. 232.
43. Beardsley, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 50. 1908. Nr. 13.
44. Beck, Typhus und Trinkwasser. Pettenkofer Jubiläumsschr. Bd. 4. 1911. München, I. F. Lehmann.
45. Becker und Ruhland, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 52. 1909. Nr. 1.
46. Beckers, Hyg. Rundschr. Bd. 18. 1908. S. 313.
47. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1417.
48. Beintker, Klin. Jahrb. Bd. 26. 1912. S. 383.
49. Belonovski, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 749.
50. v. Benczur, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 275.
51. Bergey, ebenda Ref. Bd. 51. 1912. S. 6.
52. Bergmark, zitiert nach Fornet (b).
53. Bernert, Wien. klin. Rundsch. 1909. S. 709.
54. Bernhardt und Ornstein, Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 16.
55. Bernhuber, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 360.
56. Bernstein, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 50. 1909. S. 1.
57. Bertarelli, ebenda Bd. 53. 1910. S. 486.
58. Besredka, Ann. Pasteur Bd. 27. 1913. S. 607.
59. Besredka und Ströbel, Compt. rend. soc. biol. Bd. 71. 1911. S. 413.
60. Bessau, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 59. 1911. S. 549.
61. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 2210.
62. Beyer, Med. Klin. 1909. S. 218.
63. Bigelow, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 52. 1912. S. 261.
64. Derselbe, ebenda Ref. Bd. 54. 1912. S. 303.
65. Bindseil, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 74. 1913. H. 2.
66. van Bisselick, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1909. S. 472.
67. Bitter, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 400.
68. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 59. 1911. S. 469.
69. Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 69. 1911. S. 482.
70. de Blasi, La Ginecol. mod. 1908. Nr. 10.
71. Blasius, Hyg. Rundsch. 1910. Nr. 7.
72. Blasius und Kathe, ebenda 1909. Nr. 9.
73. Bloch und Creuzé, Compt. rend. soc. biol. Bd. 73. 1912. S. 566, 603 u. 639.
74. E. Blumenthal, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 55. 1910. S. 341.
75. Bocchia, Soc. Med. pariverse. Juni 1908.
76. Bodin und Chevrel, Compt. rend. Acad. scienc. Bd. 156. 1913. S. 342.
77. Böhm, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2423.

460695

78. Böhme, ebenda 1908. S. 1475.
79. Boehncke, Med. Klin. 1913. S. 1690.
80. Böttcher, Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913. S. 109.
81. Bötticher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 67. 1910. S. 243.
82. Derselbe, Hyg. Rundsch. 1910. Nr. 12.
83. Bohne, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 61. 1908. S. 213.
84. Boinet, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 507.
85. Bolduan und Noble, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 290.
86. Bongartz, ebenda Bd. 71. 1913. S. 228.
87. Bonhoff und Tsuzuki, Zeitschr. f. Immun. Bd. 4. 1909. S. 180.
88. Boni, Lettura sanitaria 1908. S. 1.
89. Bormans, Riv. d'igiene e sanità pubbl. Bd. 19. S. 553.
90. Botelho jr., Compt. rend. soc. biol. Bd. 73. 1912. S. 692.
91. Botez, Inaug.-Diss. Bukarest 1910.
92. Brandeis und Mongour, Comp. rend. soc. biol. Bd. 72. 1912. S. 140.
92a. Brekle, Med. Korr.-Blatt d. württ. ärztl. L. Bd. 79. 1909. S. 959 u. Nr. 52.
93. Brem und Watson, Zentrabl. f. Bakt. Ref. Bd. 52. 1912. S. 283.
94. Broughton-Alcock, Compt. rend. acad. scienc. Bd. 154. 1912. S. 1253.
95. Derselbe, Lancet 1912. Bd. 2. S. 504.
96. Brückner, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 30. 1909. S. 619.
97. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1213.
98. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 2047.
99. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 33. 1910. S. 435.
100. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1008.
101. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 1490.
102. Brummund, Soc. Med. u. Hyg. Bd. 3. 1908. S. 585.
103. Buchan, City of Birmingham, Health Depart. Juli 1908.
104. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 232.
105. Buchholz, Med. Klin. 1908. Nr. 36.
106. Bukowskaja, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 157.
107. Burmeister, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 11.
108. Busse, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1113.
109. Busson, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 57. 1911. S. 351.
110. Busson, Müller und Rintelen, Zeitschr. f. Immun. Bd. 3. 1909. S. 217.
111. Bully, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 69. 1911. S. 29.
112. By Evelyn, Zeitschr. f. Chemother. Ref. Bd. 1. S. 815.
113. Calandra, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1910. S. 567.
114. Callison, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 669 u. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 50.
115. Camack, Johns Hopk. Hosp. Rep. 1908.
116. Cannata und Mitra, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 160.
117. Caretto, Gaz. de Osp. e de Clin. Bd. 30. 1909. Nr. 67.
118. Carpenter, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 51. 1908. Nr. 26.
119. Carr und Macarthur, Journ. r. army med. corps. Bd. 19. 1912. S. 89.
120. Castellani, La settimana med. 1899. Nr. 3.
121. Derselbe, Lancet 1909. II. S. 528 u. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52. 1909. S. 92.
122. Derselbe, Lancet 1913. No. 4670. S. 595.
123. Chantemesse, Acad. de méd. Paris 16. u. 30. Juli 1907 u. Deutsch. med. Wochenschr. 1907. S. 1572.
124. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 41. 1908. S. 241.
125. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 565.
126. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 924.
127. Derselbe, Compt. rend. acad. scienc. Bd. 156. 1913. S. 244.
128. Chantemesse und Rodriguez, Münch. med. Wochenschr. Ref. 1908. Nr. 26.

129. Chiarolanza, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 62. 1909.
130. Chiray und Sartory, Compt. rend. Soc. biol. Bd. 65. 1908. No. 35.
131. Coleman, Warren und Buxton, Journ. of med. research. Bd. 21. 1909. S. 83.
132. Conradi, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 38. 1906. Beih. S. 55. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1654 u. 2386. Deutsch. med. Wochenschr. 1906. S. 58.
133. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1907. S. 1684 u. klin. Jahrb. Bd. 17. H. 2.
134. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 47. Beiheft.
135. Derselbe, ebenda Ref. Bd. 44. 1909. S. 124. (Diskussion.)
136. Derselbe, ebenda Ref. Bd. 47. 1910. S. 145. Beiheft.
137. Derselbe, zitiert nach v. Drigalski. Nr. 171.
138. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 66.
139. Constatini, Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik. Ref. Bd. 4. 1912. S. 540.
140. Courmont und Rochaix, Compt. rend. soc. biol. Bd. 69. 1910. p. 134.
141. Dieselben, Sem. méd. 1910. No. 26.
142. Dieselben, Compt. rend. acad. scienc. Bd. 152. 1911. S. 797 u. 1027. Bd. 153. 1911. S. 1087 u. Bd. 154. 1912. S. 1829; La presse méd. 1911. Nr. 44.
143. Dieselben, Compt. rend. acad. scienc. Bd. 154. 1912. S. 611.
144. Creel, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 53. 1912. S. 453.
145. Crescenzi, ebenda Or. Bd. 50. 1909. S. 81.
146. Cummins, ebenda Ref. Bd. 48. 1911. S. 313.
147. Derselbe, ebenda Ref. Bd. 55. 1912. S. 102.
148. Cummins und Cumming, ebenda Ref. Bd. 48. 1911. S. 205.
149. Cummins, Fawcus und Kennedy, ebenda Ref. Bd. 48. 1911. S. 219.
150. Currie und Keon, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1913. S. 5.
151. Daeschler, Ber. d. ärztl. Ver. München. Bd. 20. 1910. S. 131.
152. David und Speik, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 10.
153. Davies, Emerys-Roberts und Fletcher, Lancet 1910. II. S. 723.
154. Davies und Hall, Proc. of the R. soc. of Med. 1908. April.
155. Davis, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1912. S. 155.
156. Dean, Brit. med. Journ. March. 1908. S. 582.
157. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 101.
158. Debré, La presse méd. 1909. S. 1718.
159. Deehan, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 46. 1910. S. 246.
160. Dehler, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 857.
161. Delanoe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 66. 1909. No. 5, 6, 8 u. 9.
162. Delprat, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1909. Nr. 1.
163. Dennemark, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1910. S. 374.
164. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1023.
165. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 354.
166. Dévé, Normandie méd. Bd. 28. 1912. S. 60.
167. Ditthorn, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 67. 1913. S. 497.
168. Ditthorn und Luerssen, ebenda Bd. 49. 1909. 558.
169. Ditthorn und Neumark, ebenda Bd. 67. 1913. S. 544.
170. Dreyer, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 2482.
171. v. Drigalski, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt Bd. 41. 1912. S. 228.
172. v. Drigalski und Conradi, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 39. 1902. S. 283.
173. Doepner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 50. 1909.
174. Doerr, Der Militärarzt. 1909. S. 273.
175. Dorgan, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 167.
176. Duncan, North americ. Journ. of Homoeopathy 1911. S. 1.
177. Dunschmann, Ann. Pasteur 1909. S. 29.
178. Dutton, Zentralbl. f. Bakt. Ref Bd. 47. 1910. S. 13.
179. Dybowski, Klin. Jahrb. Bd. 24. 1910. S. 251.
180. Eberts, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 9.

181. Eccard, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 129.
182. v. Eisler, Zeitschr. f. Immun. Bd. 1. 1909. S. 297.
183. Elliot, Southern med. Journ. 1911.
184. Ellis, The Journ. of infectous dis. Bd. 6. 1909. S. 181.
185. Emmerich, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 2217 u. 2285.
186. Endo, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. 1903. S. 109.
187. Engling und Grassberger, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14.
188. Epstein, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. 1909. S. 298.
189. Ernst, Arbeit. a. d. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt a. M. H. 4. 1908.
190. Esch, Zeitschr. f. gyn. Urol. Bd. 3. 1911. S. 1.
191. Ewald, Hyg. Rundsch. Bd. 15. 1905. S. 61.
192. Exner und Heyrovsky, Arch. f. klin. Chir. Bd. 86. 1908. S. 609.
193. Eyff, Zeitschr. f. Med.-Beamte. Jahrg. 21. 1908. Nr. 21.
194. Fabre-Domergue, Compt. rend. acad. sienc. Bd. 154. 1912. S. 1257.
195. Favre und Bovier, Lyon méd. 1913. S. 777.
196. Fehrs, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 193.
197. Ferrara, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 50. 1909. S. 209.
198. B. Fischer, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 2450.
199. O. Fischer, Klin. Jahrb. Bd. 22. S. 311.
200. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 324.
201. Derselbe, Veröff. d. Med.-Verw. Bd. 2. 1913. S. 5.
202. Fletcher, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 49.
203. Floyd und Barker, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 51.
204. Floyd, Cleaveland und Barker, Journ. of med. res. Bd. 20. 1909. S. 95.
205. Foederl, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 739.
206. Fogh, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1305.
207. Fornaca, Riv. crit. di Clin. med. 1908. H. 42.
208. Fornet, Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1053.
209. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 38 u. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 43. 1907. S. 843.
210. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. 1909. Beih. S. 114.
211. Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 64. 1909. S. 365.
212. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. 1909. Beih. S. 139.
213. Derselbe, 15. Intern. Kongr. f. Hyg. u. Dem. Washington 1912.
214. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 448.
215. Derselbe, Kolle-Wassermann 2. Aufl. Bd. 3. 1913. S. 862.
216. Fornet und Müller, Zeitschr. f. biol. Techn. u. Meth. Bd. 1. 1908. S. 201.
217. Fornet und Porter, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1908. S. 461 und Bd. 51. 1909. S. 138.
218. Forster, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1.
219. Forster und Kayser, ebenda 1905. S. 1473.
220. Forssman, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1936.
221. Foster, Arch. of ophthal. Bd. 37. 1908. S. 401.
222. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 257.
223. E. Fraenkel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20. 1909. H. 5.
224. Friedberger und Vallardi, Zeitschr. f. Immun. Bd. 7. 1910. S. 94.
225. Froment und Martin, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 302.
226. Froment und Rochaix, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 797.
227. Fromme, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 445.
228. Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 107. 1911. S. 578.
229. Frosch, Klin. Jahrb. Bd. 19. 1908. H. 4.
230. Fürbringer und Stietzel, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 61. 1908. S. 282.
231. Fürth, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46. 1908.
232. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 48.

233. Fukushima, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 283.
234. Gabbi, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 666.
235. Gaehtgens, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 39. 1905. S. 634.
236. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 25. 1907. S. 203.
237. Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 62. 1907. S. 152.
238. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 26. 1907. H. 2.
239. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 25. 1907. S. 218 und Arch. f. Hyg. 1908. Bd. 66. S. 377.
240. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. 48. 1909. S. 223 u. Zeitschr. f. Immun. IV. 1910. S. 559.
241. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 288.
242. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 1337.
243. Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 72. 1910. S. 233.
244. Derselbe, Zeitschr. f. Immun. 1912. XII. S. 619.
245. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 7.
246. Gaehtgens und Brückner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 559.
247. Gaehtgens und Kamm, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1389.
248. Gärtner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 64. 1912. S. 214.
249. Gaffky, Viertelj. f. ger. Med. u. öff. San.-Wesen. Bd. 41. 1911. S. 227.
250. Gage, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 214.
251. Gál, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 61. 1911. S. 1.
252. Gáli, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1302.
253. Galliard et Chaput, Soc. méd. des Hôp. Paris 1909. 5. XI.
254. Galli-Valerio, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1910. S. 193.
255. Galvagno und Calderini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 61. 1908. S. 185.
256. Gamalej, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 2.
257. Garbat und Meyer, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 8. 1910. S. 1.
258. de Gasperi, Annales Pasteur. Bd. 26. 1912. p. 231 u. p. 732.
259. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 62. 1912. S. 161.
260. Gaupp, Beitr. z. Klin. d. Inf.-Kr. u. zur Immun.-Forsch. II. 1913. S. 131.
261. Geisse, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 517.
262. Geppert, Inaug.-Diss. Berlin. 1911. (Schade.)
263. German, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 63. 1912. S. 545.
264. Gildemeister, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 33. 1910. S. 619.
265. Gillman, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 255.
266. Gins, Zentralbl. f. Bakt. 1911. Bd. 57. S. 472.
267. Göhring, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 2460.
268. Gonzalez. Compt. rend. soc. biol. 1912. Bd. 73. S. 447.
269. Goodall, Proc. r. soc. of med. London. 1909. Juni.
270. Goodman und Sutter, Med. Bulletin. Bd. 22. 1909. No. 3.
271. Gosman, Zentralbl. f. Bakt. Ref. 49. 1911. S. 256.
272. Gottstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. 1908. H. 3 u. 4.
273. Gould and Qualls, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 291.
274. Grand-Clément, Lyon méd. T. 113. No. 31. S. 177.
275. Grattan, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 170.
276. Gregg, Boston med. and surg. journ. 1908. No. 3.
277. Grimm, Hyg. Rundsch. 1909. Nr. 14.
278. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1910. S. 367.
279. Grimme, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 16.
280. Gross, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47. 1908. S. 519.
281. Grote, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 69. 1913. S. 98.
282. Gruber, Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913. S. 272.
283. Günther und Böttcher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 68. 1911. S. 439.
284. Guth, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Or. Bd. 51. 1909.

285. Hachtel und Stoner, Zeitschr. f. Immun. Ref. VI. 1912. S. 816.
286. Haendel, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 91. Typhusdenkschrift.
287. Haendel und Baerthlein, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 57. 1913. S. 196. Beih.
288. Haibe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 1046.
289. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 998.
290. Hailer, Rimpau und Ungermann, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. S. 112. Beiheft.
291. Hailer und Ungermann, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 63. 1912. S. 337.
292. Dieselben, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 2267.
293. Dieselben, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 67. Beiheft.
294. Hamburger, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 50. 1908. No. 17.
295. Hamilton, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 50 u. Bd. 48. 1911. S. 210.
296. Hammond, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 52. 1911. No. 1.
297. Hanser und Springer, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 844.
298. Harold, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 58. 1913. S. 673.
299. Harrison und Vanderleck, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 51. 1909. S. 607.
300. Hartsock, Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 707.
301. Haskell, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 50. 1908. No. 11.
302. Hecker, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1910. Nr. 23.
303. Hecker und Otto, Deutsch. militär. Zeitschr. 1909. H. 22.
304. Heimann. Zeitschr. f. Immun. Bd. 16. 1913. S. 127.
305. Heinemann, Zeitschr. f. Med.-Beamte 1911. Beil. 1. S. 1.
306. Heinemann und Glenn, Journ. of infect. Dis. Bd. 5. 1908. S. 534.
307. Henderson-Smith und Brooks, Journ. of Hyg. Bd. 12. 1912. S. 77.
308. Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 50.
309. Hess, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 232.
310. Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 58. 1908. S. 441 u. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46. 1908. S. 89.
311. Derselbe, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 22. 1911. S. 771.
312. Hewlett, Paper read. bef. the r. Soc. London. 24. VI. 1909.
313. Derselbe, Proc. of the r. Soc. of Med. London. Bd. 2. 1909. No. 8.
314. Hilgermann, Klin. Jahrb. Bd. 18. 1908. H. 3.
315. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 19. 1908. H. 4.
316. Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 65. 1908. S. 221.
317. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. H. 2.
318. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 22. 1910. H. 2.
319. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 68. 1913. S. 645.
320. Hirschbruch, Arch. f. Hyg. Bd. 56. S. 280.
321. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 28. 1908. S. 383.
322. Hirschbruch u. Markgraf, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 43. 1913. S. 623
323. Dieselben, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 44. 1913. S. 300.
324. Hoefer und Schiemann, Veröff. d. Med.-Verw. II. 1913. S. 73.
325. v. Hoesslin, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91. H. 3/4.
326. Hoffmann, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 564.
327. Hoffmann und Ficker, Hyg. Rundschau 1904 u. Arch. f. Hyg. Bd. 49. 1904.
328. Hoke, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1339.
329. Derselbe, Prager med. Wochenschr. 1909. S. 327.
330. Hollis, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 256.
331. Holobut, Zeitschr. f. Immun. Bd. 3. 1909. S. 639.
332. Houston, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 45. 1910. S. 390.
333. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 53. 1912. S. 452.
334. Hüne, Deutsch. militär. Zeitschr. 1912. S. 321.
335. Huggenberg, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. 1908. Nr. 19.
336. Huismans, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1956.

337. Jackson und Melia, The Journ. of infect. Dis. Bd. 6. 1909. S. 194.
338. Jacobsen, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 56. 1910. S. 208.
339. Jaffé, Arch. f. Hyg. 1912. Bd. 76. S. 1.
340. Derselbe, Arch. f. Hyg. 1912. Bd. 76. S. 145.
341. Johnston, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 812.
342. Jordan und Irons, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 53. 1912. S. 451.
343. Dieselben, The Journ. of Inf. Dis. Bd. 11. 1912. No. 2.
344. Jores, Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1247.
345. Irwin, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 43. 1909. S. 25.
346. Irwin und Houston, Lancet 1909. Bd. 1. No. 5.
347. Isabesco, Compt. rend. soc. biol. Bd. 73. 1912. S. 521.
348. Jullien, Lyon méd. Bd. 113. 1909. S. 84.
349. Jundell, Hygiea. 1908. October.
350. Izar, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 842.
351. Kabeshima, Zeitschr. f. Chemother. Ref. Bd. 2. 1913. S. 137.
352. Kaczynski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 74. 1913. S. 188.
353. Kamm, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1011.
354. Kathe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 55. 1910. S. 402.
355. Kathe und Blasius, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52. 1909. S. 586.
356. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 1078 u. 1906. S. 823.
357. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1066 u. 1130.
358. Kendall und Day, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 36.
359. Kentzler, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 45. 1908. S. 536 u. Bd. 47. 1908. S. 379.
360. Kentzler und Királyfi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65. 1908. H. 1 und 2.
361. Kessler, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1546.
362. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 60. 1911. S. 602.
363. Kindborg, E. und A., Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Or. Bd. 46. 1908. S. 554.
364. Kinyoun, Science, Washington. 1909.
365. Királyfi, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 502.
366. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 1985.
367. Kirchner, Klin. Jahrb. Bd. 19. 1908.
368. Kiriti, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 281.
369. Kirstein, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 2270 u. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Or. Bd. 59. 1911. S. 478.
370. Klein, E. A., Lancet. 1907. No. 4396.
371. Klein, Brit. med. Journ. Oct. 1908. S. 1150.
372. Klein, J., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 73. 1912.
373. Klimenko, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 43. 1907. S. 755.
374. Klinger, Diss. Strassburg i. Els. 1904 und Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 24. 1906.
375. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 30. S. 584.
376. Klodnitzky, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 41. 1908. und Or. Bd. 58. 1911. S. 376.
377. Kober, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 7.
378. Koch, J., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 62. 1909.
379. Kolmer, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 617.
380. Konrich, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 60. 1908. S. 208.
381. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 92.
382. Kornstaedt, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 64. 1912. S. 100.
383. Korte und Steinberg, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 21.
384. Kraus, R., Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 19.
385. Kraus, R. und Amiradžibi, Zeitschr. f. Immun. Bd. 4. 1910. S. 607.
386. Kraus, R. und Doerr, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 39.
387. Kraus, R. und v. Stenitzer, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
388. Dieselben, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 577.

389. Krencker, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1017.
390. Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 47.
391. Krontowski, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 68. 1913. S. 586.
392. Krumwiede und Pratt, Zeitschr. f. Immun. Bd. 16. 1913. S. 517.
393. Kühnemann, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 473.
394. Derselbe, ebenda Bd. 54. 1910. S. 355.
395. Derselbe, ebenda Bd. 57. 1911. S. 497.
396. Derselbe, Zeitschr. f. Med.-Beamte. Jahrg. 24. 1911. S. 81.
397. Küster, Hyg. Rundsch. 1909. Nr. 8.
398. Derselbe, ebenda 1910. Nr. 8.
399. Kuhn, Gildemeister und Woithe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 31. 1911. S. 394 u. Bd. 38. 1911. S. 399.
400. Kutscher, Typhus. Lehrb. d. Militärhyg. v. Bischoff, Hoffmann u. Schwiening. Bd. 4. Berlin 1912.
401. Derselbe, Abdominaltyphus. Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. 3. 1913.
402. Kuwabara, Saikingaku-Zasshi. 1907. Nr. 143.
403. Kypke-Burchhardi, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 21.
404. Lafforgue, Compt. rend. soc. biol. Bd. 65. 1908. No. 26.
405. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 65. 1908. S. 340.
406. Lagriffoul, Arnal et Roger, Compt. rend. soc. biol. Bd. 68. 1910. S. 237.
407. Lamsdan und Woodward, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 52. 1909. Nr. 10.
408. Lange, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 58. Beiheft.
409. Laubenheimer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 58. 1907. H. 1.
410. Derselbe, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 74. 1911.
411. Lavenson, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 43. 1909. S. 211.
412. Lavinder, Journ. of the americ. med. Ass. Bd. 50. 1908. Nr. 23.
413. Lebram, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 64. 1909. S. 411.
414. Ledingham, Brit. med. journ. Bd. 2. 1908. S. 1173.
415. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. S. 259.
416. Derselbe, ebenda, Ref. Bd. 52. 1912. S. 262.
417. Ledingham und Dean, Journ. of path. and bact. Bd. 16. 1912. S. 386.
418. v. Leliwa, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 1396.
419. v. Leliwa und Schuster, Hyg. Rundsch. 1909. Nr. 17.
420. Leishman, Journ. of royal army med. corps. Bd. 12. 1909. S. 163.
421. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 219.
422. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 56. 1913. S. 297.
423. Leishman, Harrison, Grattan, Webb und Kennedy, Journ. of royal armymed. corps. Bd. 51. 1908. Nr. 4.
424. Lematte, Journ. d'hygiène. Bd. 38. 25. X. 1912.
425. Lemierre, Sem. méd. 1912. Nr. 48.
426. Lemke, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1909. Nr. 9.
427. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1698.
428. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 26. 1912. S. 349.
429. Lentz, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. 1909. S. 124. (Diskussion).
430. Derselbe, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1911. S. 1.
431. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 2454.
432. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 447.
433. Lentz und Tietz, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 43 und Klin. Jahrb. Bd. 14. 1905.
434. Lesieur, Bull. et mém. de la soc. méd. d. hôp. de Paris. 1908. Nr. 1.
435. Leuchs, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 33.
436. Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 56. 1907.
437. Leuchs und Schöne, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 60. 1908. S. 149.
438. Levi della Vida, Ann. d'igiene sper. Bd. 19. 1909. S. 249.

439. Levi und Sabatini, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 5. S. 1158. 1911.
440. E. Levy und Bruck, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 44. 1913. S. 151.
441. E. Levy und Fornet, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. S. 1039.
442. E. Levy und Gaehtgens, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 25. 1907. S. 240.
443. Dieselben, ebenda, Bd. 28. 1908. S. 168.
444. Dieselben, ebenda, Bd. 41. 1912. S. 205.
445. E. Levy und P. Levy, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 30. 1901. S. 405 u. Bd. 46. 1908. S. 340.
446. E. Levy und Wieber, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 43. S. 419.
447. L. Levy, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1500.
448. Lewerenz, Veröff. a. d. Geb. d. Med.-Verw. Bd. 1. 1912. S. 5.
449. Lewis, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 52. 1912. S. 261.
450. Liachowetzki, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 50. 1909. S. 473.
451. v. Lichtenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 1328.
452. Liefmann, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 156.
453. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 509.
454. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 57. 1913. S. 202. Beiheft.
455. v. Lingelsheim, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 68. 1913. S. 577.
456. Link, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 730.
457. Lippens, Compt. rend. soc. biol. Bd. 66. 1909.
458. Livierato, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 219.
459. Löffler, Deutsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 36. Vereinsbeilage.
460. Derselbe, ebenda, 1907. S. 1581.
461. Löffler, Walter, Dibbelt und Wehrlin, ebenda 1909. S. 1297.
461a. Löffler, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1025.
462. Loele, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 49. 1909. S. 629.
463. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 1429.
464. Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913.
465. van Loghem, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 45. 1908. S. 539.
466. Derselbe, ebenda, Bd. 57. 1911. S. 385.
467. Lohmer, Viertelj. f. ger. Med. Bd. 39. 1910. S. 360.
468. Loris-Melikov, Compt. rend. soc. biol. Bd. 70. 1911. S. 865.
469. Louis und Combe, Le monde méd. 1912. Nr. 470.
470. Lüdke, Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg N. F. Bd. 39. 1908. S. 131.
471. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 57.
472. Derselbe, Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1909. S. 53.
473. Derselbe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98. 1910. H. 4—6.
474. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1313.
475. Derselbe, ebenda, 1910. S. 1161.
476. Lüdke und Sturm, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 48.
477. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 907 u. 2055.
478. Luger, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 65. 1912. S. 390.
479. Lumière und Chevrotier, Compt. rend. acad. scienc. Bd. 155. 1912. S. 1038 und 1913. p. 1709.
480. Lyall, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 203.
481. Mair, Journ. of Hyg. Bd. 8. 1908. p. 37.
482. Malan, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 216.
483. Malisch, Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39 u. 40.
484. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 19.
485. Derselbe, ebenda, 1907. S. 1766 u. 1909. Nr. 48.
486. Derselbe, ebenda, 1910. S. 179.
487. Derselbe, Inaug.-Diss. München. 1910.
488. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 63. 1912. S. 46.
489. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 6.

490. Manicatide, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46. 1908. S. 221.
491. Mannelli, ebenda, Ref. Bd. 51. 1912. S. 33.
492. Marassini, Pathologica. Bd. 3. 1911. S. 665.
493. Marchildon, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 163.
494. Marks, Arbeit a. d. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt a. M. H. 4. 1908.
495. Markuse, Berl. med. Ges. Sitzung vom 9. Dez. 1908.
496. Maslow, Zeitschr. f. Chemother. Ref. Bd. 1. 1912. S. 212.
497. Marmann, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 17.
498. Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 76. 1912. S. 17.
499. Martini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 65. 1910. S. 121.
500. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95. 1909. H. 3 u. 4.
501. Maurel, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 238.
502. Maverick, Journ. americ. med. ass. Chicago. Bd. 58. 1912. S. 1672.
503. Marx, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 361.
504. Marxer, Zeitschr. f. Chemother. Bd. 2. 1913. S. 23.
505. G. Mayer, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 234.
506. O. Mayer, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 34. S. 1782.
507. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. S. 171.
508. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 22. 1909. H. 2.
509. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 56. 1910. S. 552.
510. Mc Conkey, The Journ. of Hyg. Bd. 8. 1908. S. 322.
511. Mc Laughlin, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1912. S. 305.
512. Mc Millan, Brit. med. journ. 1912. Nr. 2664.
513. Mc Weeney, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 45. 1910. S. 393.
514. Derselbe, ebenda, Ref. Bd. 55. 1912. S. 324.
515. Meader, ebenda, Ref. Bd. 49. 1911. S. 257.
516. Meakin und Foster, Can. med. ass. journ. 1911. S. 496.
517. Megele, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52. 1909. S. 616.
518. Meinicke und Schumacher, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. H. 2.
519. Meissner, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 13.
520. Mellin, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 58. 1913. S. 675.
521. Melnikowa und Wersilowa, ebenda, Bd. 66. 1912. S. 525.
522. Meroni, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1377.
523. Messerschmidt, Zeitschr. f. Immun. Bd. 13. 1912. S. 378.
524. Derselbe, Strassb. med. Ztg. Bd. 10. 1913. S. 75.
525. Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 75. 1913. S. 411.
526. Metschnikoff und Besredka, Annal. Pasteur. Bd. 25. 1911. S. 193.
527. Dieselben, ebenda, Bd. 25. 1911. S. 865.
528. Dieselben, Compt. rend. acad. sciences. Bd. 155. 1912. S. 112.
529. Dieselben, Annal. Pasteur. Bd. 27. 1913. S. 597.
530. K. Meyer und Ahreiner, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 19. 1908. H. 3.
531. Meyerstein, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 44. 1907. S. 434.
532. Meyerstein und Rosenthal, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1432.
533. Michaelis, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 969.
534. Miessner und Trapp, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52. 1909. S. 115.
535. Milhit, Arch. de méd. exp. et d'anat. path. Bd. 20. 1908. S. 401.
536. Mills, Brit. med. journ. 21. 1. 1911.
537. Morello, Ann. d'igiene sper. Bd. 14. H. 1.
538. Morgan, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 7.
539. Morgan und Harvey, Journ. of army med. corps. 1909. Nr. 6.
540. Moschcowitz, Proc. of the New York path. soc. 1908. Bd. 4 u. 5. S. 87.
541. Mosebach, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52. 1909. S. 170.
542. Moses, ebenda, Ref. Bd. 47. 1910. S. 504.
543. Müller, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 33. 1910.

544. Ch. Müller, Med. Klin. 1908. S. 992.
545. E. Müller, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 53. 1910. S. 209.
546. Derselbe, ebenda, Bd. 55. 1910. S. 174.
547. J. Müller, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 74. 1913. S. 138.
548. M. Müller, Gaehtgens und Aoki, Zeitschr. f. Immun. Bd. 8. 1911. S. 626.
549. P. Th. Müller, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 55. 1910. S. 334.
550. R. Müller, ebenda, Ref. Bd. 50. 1911. S. 141. Beiheft.
551. Derselbe, ebenda, Ref. Bd. 42. 1909. S. 57. Beiheft.
552. Derselbe, ebenda, Or. Bd. 58. 1911. S. 97.
553. R. Müller und Gräf, Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 69.
554. Natonek, Med. Klin. 1912. S. 1707.
555. Nègre, Compt. rend. soc. biol. Bd. 69. 1910. S. 631.
556. Derselbe, ebenda, Bd. 74. 1913. S. 1177.
557. Neisser, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 2142.
558. Neri, Antico und Spigai, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 363.
559. Neufeld und Hüne, ebenda, Ref. Bd. 38. 1906. S. 27. Beiheft.
560. Neufeld und Lindemann, ebenda, Ref. Bd. 54. 1912. S. 229. Beiheft.
561. Neumann, Vierteljahresber. d. bakt. Anst. Idar f. d. Zeit v. 1. April bis 30. Juni 1909.
562. Derselbe, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 8.
563. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. H. 2.
564. Neumann und Mosebach, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 38. 1911. S. 188.
565. Nicoll, Krumwiede, Pratt und Bullowa, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 59. 1912. S. 521.
566. Nicolle, Conor und Conseil, Compt. rend. acad. siences. Bd. 155. 1912. S. 1036.
567. Dieselben, ebenda, 1913. II. Semester. S. 147.
568. Niepraschk, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 64. 1909. S. 454.
569. Nieter, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 1622.
570. Derselbe, ebenda, 1908. S. 898.
571. Derselbe. ebenda, 1908. S. 1009.
572. Nikitin, Wratsch. Gas. 1908. Nr. 14.
573. Northrup, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 61. 1912. S. 417.
574. Novotny, Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 22.
575. O'Connor, Kentucky med. journ. Bd. 9. 1911. S. 978.
576. Oda, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 867.
577. Orloff, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 55. 1912. S. 326.
578. Orszag, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 647.
579. Pachnio und Schuster, Hyg. Rundsch. 1910. Nr. 15.
580. Padlewsky, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47. 1908. S. 540.
581. Pappenheimer, Proc. of the New York path. soc. N. S. Bd. 7. 1907/08. S. 147.
582. Paquet, Rev. d'hyg. et pol. san. Bd. 34. 1912. S. 314.
583. Paraskévopoulos, Thèse, Lausanne. 1909.
584. Park, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 51. 1908. Nr. 12.
585. Patrone, Ann. dell'Istit. Maragliano. Bd. 3. 1909. S. 318.
586. Pattin, Lancet. 1909. Bd. 1. Nr. 4458.
587. Peabody, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 51. 1908. Nr. 12.
588. Peabody und Pratt, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 45. 1908. S. 550.
589. Péchère, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
590. Penfold, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. S. 266.
591. Perussia, ebenda, Ref. Bd. 54. 1912. S. 306.
592. Pescarolo und Quadrone, Zentralbl. f. inn. Med. 1908. Nr. 40.
593. Petruschky, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 1319.
594. Pezzi und Savini, Compt. rend. soc. biol. Bd. 69. 1910. S. 270.
595. Pfeiffer, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 6. Beiheft.

596. Pfeiffer und Bessau, ebenda, Or. Bd. 56. 1910. S. 344.
597. Dieselben, ebenda, Bd. 64. 1912. S. 172 u. Ref. Bd. 55. 1912. S. 103.
598. Dieselben, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1895.
599. Philipowicz, Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 1802.
600. Picmann, Der Amtsarzt. 1912. S. 256.
601. Pollack, Journ. of r. army med. corps. Bd. 6. 1911. S. 653.
602. Popp, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 584.
603. Port, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 547.
604. Posner, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
605. Potter, Zentralbl. f. Bakt. Ref. 51. 1912. S. 45.
606. Pribram, Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 1344.
607. Prigge, Konf. d. Leiter d. Typhusuntersuchungsanstalten am 23. Oktober 1909 in Landau i. Pf.
608. Derselbe, Klin. Jahrb. Bd. 22. 1910. H. 2.
609. Derselbe, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 70 u. 179.
610. Derselbe, ebenda, Bd. 41. 1912. S. 276.
611. Derselbe, Zitiert nach E. Levy und Gaehtgens. Nr. 444.
612. Prinzing, Zeitschr. f. Immun. Bd. 17. 1913. S. 176.
613. Purdy, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 12.
614. Purjecz und Perl, Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 1494.
615. Quadrone, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 256.
616. Queckenstedt, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 1936.
617. Rajat und Péju, Compt. rend. soc. biol. 1906. Nr. 9.
618. Ranque und Sénez, ebenda, Bd. 74. 1913. S. 57.
619. Raskin, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 508.
620. Raubitschek und Natonek, ebenda Bd. 69. 1913. S. 241.
621. Raw, Brit. med. journ. 1910. S. 1538.
622. Raynaud und Nègre, Compt. rend. soc. biol. Bd. 72. 1912. S. 534.
623. Redtenbacher, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1911.
624. Rehberg, Klin. Jahrb. Bd. 26. 1912. S. 417.
625. Reille, Annal. d'hyg. publ. Bd. 17. 1912. S. 130.
626. Remlinger, Compt. rend. soc. biol. 1910. S. 360.
627. Remlinger und Nouri Osman, ebenda, Bd. 64. 1908. S. 361.
628. Renaud, Presse méd. Bd. 19. 1911. S. 655.
629. Derselbe, ebenda, Bd. 19. 1911. S. 665.
630. Ribadeau-Dumas und Harvier, Compt. rend. soc. biol. Bd. 69. 1910. S. 181.
631. Richardson, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 47. 1910. S. 57.
632. Richardson und Spooner, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 5. 1912. S. 863.
633. Riemer, Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 908.
634. Rimbaud und Rubinstein, Arch. de méd. exp. et d'anat. path. Bd. 20. 1908. S. 773 u. Bd. 21. 1909. S. 126.
635. Rimpau, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1843.
636. Derselbe, Vierteljahresber. d. bakt. Anst. Hagenau i. Els. v. 1. April bis 30. Juni 1909.
637. Ringrose, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 53. 1912. S. 454.
638. Roberts und Glynn, Brit. med. journ. 1909. Bd. 1. S. 1000.
639. Rodenwaldt, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 53. 1912. S. 361.
640. Rodet, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 6.
641. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 51.
642. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 80.
643. Rodet und Fabre, Journ. de phys. et de path. gén. Bd. 14. 1912. S. 86.
644. Rodet und Lagriffoul, Compt. rend. acad. sciences. Bd. 150. 1910. S. 741.
645. Rösler, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 61. 1912. S. 166.
646. Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 262.

647. Derselbe, ebenda Nr. 37.
648. Rommel und Herrmann, Veröff. a. d. Geb. d. Med.-Verw. Bd. 1. 1912. S. 29.
649. Rommeler, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 956.
650. Romond, Compt. rend. soc. biol. 1896. S. 883.
651. Rosenau, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 232.
652. Rosenau, Lumsden und Kastle, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 43. 1909. S. 206.
653. Rosenau, Milton und Mc Coy, Journ. of med. res. Bd. 18. S. 165.
654. Rosin, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 13.
655. Rost, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 60. 1911. S. 324.
656. Roth, Zentralbl. f. inn. Med. 1910. Nr. 1.
657. v. Rottkay, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 750.
658. Russell, The mil. surgeon. Bd. 24. 1909. Nr. 6 u. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 220.
659. Derselbe, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 5. 1912. S. 863.
660. Derselbe, ebenda Ref. Bd. 6. 1912. S. 815.
661. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 37.
662. Derselbe, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 7. 1913. S. 7.
663. Derselbe, ebenda, Bd. 7. 1913. S. 58.
664. Russovici, Hyg. Rundsch. Ref. 1909. Nr. 9.
665. Rusznyák, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 134.
666. Ryttenberg, Journ. of med. res. Bd. 20. 1909. S. 79.
667. Sachs-Müke, Klin. Jahrb. Bd. 18. 1908. H. 3.
668. Derselbe, ebenda, Bd. 20. 1909. H. 4.
669. Derselbe, Klin. Jahrb, Bd. 21. 1909.
670. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 68. 1913. S. 582.
671. Sadler, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1912. S. 156.
672. Sage, Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1910. S. 250.
673. Saito, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 50.
674. Salus, ebenda, Bd. 70. 1913. S. 217.
675. Sanadzé, Compt. rend. soc. biol. Bd. 65. 1908. S. 190.
676. Sappington, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 219.
677. Satta und Vanzetti, ebenda Bd. 67. 1913. S. 289.
678. Sawyer, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 58. 1912. S. 1336.
679. Schapiro, Hyg. Rundsch. Bd. 18. 1908. S. 453.
680. Scheller, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46. 1908. S. 385.
681. Schepilewski, Arch. f. Hyg. Bd. 72. 1910.
682. Schidorsky und Reim, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 1125.
683. Schindler, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 63. 1909.
684. Schlemmer, Zeitschr. f. Immun. Bd. 9. 1911. S. 149.
685. M. B. Schmidt, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 18. 1907.
686. Schmiz und Kessler, Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1324.
687. Schneider, Strassb. med. Ztg. 1909. S. 154.
688. Schönbrod, Klin. Jahrb. Bd. 22. 1910. H. 2.
689. Schoen, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1981.
690. Schöne, ebenda, 1908. S. 1063.
691. Schopohl, Veröff. d. Med.-Verw. Bd. 2. 1913. S. 137.
692. Schott, Med. Klin. 1912. S. 1426.
693. Schottmüller, Deutsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 2 u. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 36. 1901.
694. Schottmüller und Much, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 433.
695. Schreiber, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 41. 1912. S. 34.
696. Schröder, Klin. Jahrb. Bd. 24. 1911. S. 303.
697. Schroeter, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 1874.
698. Schroeter und Gutjahr, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 577.

699. F. und L. Schütz, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 451.
700. Schuller, Wien. klin. Wochenschr. 1908. S. 87.
701. Schultz, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 568.
702. Schumacher, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. H. 2.
703. Derselbe, ebenda, Bd. 22. 1910. S. 263.
704. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 66. 1912. S. 481 u. Deutsch. med. Wochenschr 1912. S. 2269.
705. Schuster, Hyg. Rundsch. 1910. S. 581.
706. Derselbe, Inaug.-Diss. 1910. Greifswald.
707. Schwarz, Zeitschr. f. Immun. Bd. 1. 1908. S. 77.
708. Schwartz, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 225.
709. Schweinburg, Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 9.
710. Scordo, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 57. 1911. S. 290.
711. Seitz, Klin. Jahrb. Bd. 22. 1910. H. 2.
712. Selter, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 51. 1909. S. 465.
713. Semple, Lancet 1909. Bd. 1. S. 1668.
714. Semple und Matson, ebenda, 1909. Bd. 2. S. 436.
715. Sharpless, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1912. S. 156.
716. Sick, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 64. 1912. S. 111.
717. Sievert, ebenda, Bd. 55. 1910. S. 81.
718. Silberberg, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29.
719. Derselbe, Zentralbl. f. inn. Med. 1908. Nr. 37.
720. Simnitzky, Russki Wratsch. 1908. Nr. 33.
721. Simon, Deutsch. mil.-ärztl. Zeitschr. 1908. S. 741.
722. Simonds, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 2.
723. Sleeswyk, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 2263.
724. Smallman, Journ. of r. army med. corps. Bd. 12. 1909. Nr. 2.
725. Smith, Lishman und Quick, Journ. of trop. veterin. science. Bd. 6. 1911. S. 156.
726. Sobernheim u. Seligmann, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. S. 134. Beih.
727. Solbrig, Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. H. 2.
728. Solbrig und Scheu, Deutsch. Vierteljahresschr. f. öff. Ges. Bd. 45. 1913. S. 375.
729. Southard und Richards, Journ. of med. res. Bd. 19. 1908. S. 413.
730. Soweiko, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 51. 1912. S. 42.
731. Spät, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
732. Sparmberg und Amako, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 56. 1910. S. 94.
733. Spooner, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 815.
734. Sporberg, Klin. Jahrb. Bd. 24. 1910. S. 287.
735. Stade, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 9.
736. Stade, Hyg. Rundsch. 1909. Nr. 21.
737. Stahr, ebenda, 1910. S. 113.
738. Statham, Journ. of r. army med. corps. Bd. 11. 1908. S. 617.
739. Stefansky, Med. Klin. 1908. S. 994.
740. Steffenhagen und Andrejew, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 36. 1910.
741. Stein, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1910. Nr. 8.
742. v. Stenitzer, Med. Klin. 1911. S. 494.
743. Stepanoff-Grigorjeff, Zeitschr. f. Immun. Ref. 1912. S. 207.
744. Stephens, Lancet. Nr. 4218. 1905.
745. Stern und Korte, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 10.
746. Sticker, ebenda 1911. S. 256.
747. Stiles, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 58. 1913. S. 676.
748. Stokes und Hachtel, ebenda, Or. Bd. 69. 1913. S. 346.
749. Stokvis, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1908. S. 148.
750. Stone, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 257.
751. Derselbe, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 570.

752. Stott, Lancet. 1910. Bd. 2. S. 793.
753. Streng, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 50. 1909. S. 47.
754. Derselbe, Zeitschr. f. Immun. Bd. 4. 1910. S. 515.
755. Studte, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 72. 1912. S. 444.
756. Stühlern, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47. 1908. S. 393.
757. Stühmer, Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 357.
758. Suber, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 48. 1911. S. 167.
759. Suzuki, Arch. f. Hyg. Bd. 74. 1911.
760. Symanski, Arbeit. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 38. 1911. S. 195.
761. Szontagh, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 58. 1912. S. 326.
762. Telle und Huber, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 70.
763. Thiersch, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14.
764. Thies, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 52.
765. Thompson, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 290.
766. Todd, Journ. of the royal army med. corps. Bd. 54. 1910.
767. Torney und Kean, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 55. 1912. S. 331.
768. Trask, Journ. of the americ. Med. ass. Bd. 51. 1908. Nr. 18.
769. Trembur, Deutsch. militärärztl. Zeitschr. 1908. H. 13.
770. Tribondeau, Compt. rend. soc. biol, Bd. 64. 1908. Nr. 2. S. 93.
771. Triboulet, Ribadeau-Dumas und Boyé, Arch. de méd. des enfants 1909 Août.
772. Troeger, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1908. Nr. 24.
773. Troili-Petersson, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48. 1909. S. 129. Bd. 45. 1908. S. 5.
774. Tscherkassof, Russki Wratsch. 1908. Nr. 28.
775. Tschernorutzky, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. 1911. S. 283.
776. Tsuda, ebenda, Or. Bd. 48. 1909. S. 277.
777. Tsuzuki, Zeitschr. f. Immun. Bd. 4. 1909. S. 194.
778. Derselbe, Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1910. H. 5.
779. Tsuzuki und Ishida, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 1605.
780. Typhusepidemie in Hanau, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. S. 173.
781. Uhlenhuth, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. 1909. S. 66. Beiheft.
782. Derselbe, ebenda, Ref. Bd. 57. 1913. S. 268. Beiheft (Disk.).
783. Uhlenhuth und Messerschmidt, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. S. 2397.
784. Ungar, Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 824.
785. Ustvedt, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 233.
786. Vargas, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 258.
787. Venema, Hyg. Rundsch. 1909. Nr. 2. S. 59.
788. Viganò, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1687.
789. Vincent, Compt. rend. acad. sciences. Bd. 150. 1910. S. 355 u. 482.
790. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 71. 1911. S. 269.
791. Derselbe, Compt. rend. acad. sciences. Bd. 155. 1912. S. 480.
792. Derselbe, ebenda, Bd. 155. 1912. S. 784.
793. Derselbe, ebenda, Bd. 155. 1912. S. 976.
794. Derselbe, Semaine méd. Bd. 32. 1912. S. 489.
795. Derselbe, Journ. of State Med. Bd. 20. 1912. S. 322.
796. Derselbe, Compt. rend. acad. sciences. Bd. 156. 1913. S. 821.
797. Derselbe, Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913. S. 847 u. 982.
798. Vincenzi, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 62. 1909.
799. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. 1911. S. 60.
800. Voigt, Deutsch. Vierteljahresber. f. öffentl. Ges. Bd. 44. S. 750.
801. Volpino und Cler, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 58. 1911. S. 392.
802. Dieselben, ebenda, Bd. 62. 1912. S. 422.
803. G. Wagner, Med. Klin. 1913. S. 2119.
804. Wanhill, Journ. of r. army med. corps. Bd. 12. 1909. S. 28.
805. M. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 70. 1912. S. 204.

806. Watters und Eaton, Med. Record. Bd. 75. 1909. Nr. 3.
807. Weber, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2443.
808. Weichardt, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20 u. Stuttgart, Verlag F. Enke.
809. Weichardt und Haussner, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913. S. 726.
810. Weinberg, Compt. rend. soc. biol. Bd. 61. 1906. Nr. 38.
811. Weiskopf, Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36.
812. Welz, Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1909.
813. Werbitzki, Arch. f. Hyg. Bd. 69. 1909. S. 71.
814. Derselbe, ebenda, Bd. 69. 1909. S. 191.
815. Weston, Zeitschr. f. Immun. Ref. Bd. 6. 1912. S. 816
816. Wiedenmann, Inaug.-Diss. Bern. 1909.
817. Wiens, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 19.
818. Williams, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 291.
819. Wilson, Journ. of the americ. med. ass. Bd. 50. 1908. Nr. 20.
820. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 45. 1910. S. 393.
821. Derselbe, ebenda, Ref. Bd. 46. 1910. S. 556.
822. Wilson und Sinton, ebenda. Ref. Bd. 51. 1912. S. 4.
823. Windsor, ebenda, Ref. Bd. 50. 1911. S. 261.
824. Woithe, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. 1909. Beih. S. 86.
825. Wolf, Hyg. Rundsch. 1908. Nr. 2.
826. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- u. Kutandiagnose d. Tuberkulose. Würzburg. 1908.
827. Wollstein, Journ. of exp. med. Bd. 16. 1912. S. 315.
828. Wolter, Die Hauptgrundgesetze d. epidem. Typhus- u. Choleraforsch. München. 1910. J. F. Lehmann.
829. Woodhouse, Journ. of the royal army med. corps. 1908. Juni.
830. Wright und Stokes, Americ. journ. of the med. soc. Bd. 137. 1909. Nr. 4.
831. v. Wunschheim und Ballner, Hyg. Rundsch. 1910. S. 1.
832. Wurtz, Arch. de méd. expér. etc. 1892. S. 85, 383.
833. Wyssokowicz, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 966 u. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 59.
834. Yoshimura, Zeitschr. f. Hyg. u. Bakt. Bd. 5. 1912.
835. Yoshinaga und Fujikama, Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912. S. 311.
836. Zinsser, Proc. of the New York path. Soc. 1908. S. 78.
837. Zlatogoroff, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 51. 1909. S. 587.
838. Zupnik und Spät, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
839. Zweig, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1803.

I. Eigenschaften der Typhusbazillen.

Seit dem Erscheinen des letzten Berichtes über die Ätiologie des Typhus von W. Fromme (a) sind in der Erforschung dieser Krankheit zahlreiche neue Erfahrungen gewonnen und bedeutende Fortschritte gemacht worden. Insbesondere hat die vor 10 Jahren im Südwesten des Reiches auf die Initiative von Robert Koch organisierte Typhusbekämpfung sowohl in der Ätiologie und Pathogenese, als auch für die Epidemiologie wichtige Ergebnisse gezeitigt. Schliesslich sind auch, namentlich von ausländischen Autoren, zahlreiche Erfahrungen auf dem Gebiete der präventiven Schutzimpfung gesammelt worden, die zum Vorwärtsschreiten auf dem eingeschlagenen Wege ermutigen.

Bezüglich der Morphologie der Typhusbazillen möchten wir unter Berücksichtigung der neu festgestellten Tatsachen erwähnen, dass die gewöhnliche dicke, ziemlich plumpe Stäbchenform sich in der Regel auch bei den frisch aus Stuhl, Urin und Blut gezüchteten Bazillen zeigt. Fadenbildung, wie sie gelegentlich in älteren Kulturen und besonders bei niederen Temperaturen zur Beobachtung kommt, soll nach den Angaben von E. Müller (545) gelegentlich in den ersten Generationen aus Blut gezüchteter Typhusstämme auftreten. Ferner berichten Meyer und Ahreiner (530) über langes Fadenwachstum von Typhusbazillen, die aus dem Nierenbeckeninhalt einer typhösen Pyonephrose gezüchtet waren. Künstlich lässt sich die Fadenbildung durch Zusatz wachstumshemmender Substanzen zum Nährboden erreichen, wie es von Gaehtgens (235) für das Koffein, von Rajat und Péju (617) für verschiedene Jod- und Bromverbindungen festgestellt wurde. Diese Neigung zu Fadenverbindungen scheint jedoch nur eine vorübergehende, als Involution zu deutende Erscheinung zu sein, da sie in der Regel bei Übertragung auf andere Nährböden bald wieder verschwand. Nur bei einem von Müller (545) fortgezüchteten Bazillenträgerstamme schien sich die Fadenbildung dauernder zu gestalten. Eine andere Formänderung lässt sich an Typhusbazillen beobachten, die sich im Tierkörper vermehren; nach Bail und Rubritius (33) nehmen derartige Stäbchen grössere und plumpere Formen an als in künstlichen Kulturen. Dieselben morphologischen Veränderungen konnte Tsuda (776) bei Wachstum in Serum feststellen.

Ebenso wie die kurze Stäbchenform im allgemeinen als ständiges Kennzeichen des Typhusbazillus zu gelten hat, lässt sich auch das gleiche von seiner Beweglichkeit behaupten, obwohl auch hier gelegentliche Abweichungen beobachtet werden konnten. So berichtet Stephens (744) über einige alte Typhuskulturen, denen die Eigenbewegung und Geisseln fehlten; nach Fortzüchtung und Meerschweinchenpassage traten indes diese Kennzeichen des typischen Typhusbazillus wieder auf. Ferner konnte Ernst (189) bei einer Frau, die nach überstandenem Typhus an Gallenkoliken litt, in Stuhl, Harn und Erbrochenem Typhusbazillen nachweisen, die anfangs total unbeweglich und inagglutinabel waren und erst nach weiterer Kulturpassage wieder normal wurden. Ebenso berichten O. Fischer (199) und Gaehtgens (244) über die Züchtung einer vollkommen unbeweglichen Kultur, bei der sich leidliche Beweglichkeit erst nach Tierpassage und längerer Fortzüchtung wieder einstellte. Schliesslich beobachtete auch Müller (545) einen vorübergehenden Verlust der Eigenbewegung an drei bei 37° gezüchteten Bazillenträgerstämmen, die jedoch bei einer Temperatur von 22° die gewohnte Mobilität aufwiesen. Nach 14 Tagen behielt die Tochterkultur

auch bei 37° diese Eigenschaft. Eine vorübergehende Beschleunigung der Beweglichkeit beobachtete Liachowetzki (450) nach der Einwirkung sehr schwacher Lösungen von Sublimat und Karbolsäure auf den Typhusbazillus, während stärkere Lösungen einen hemmenden Einfluss ausübten.

Die die Beweglichkeit des Typhusbazillus vermittelnden Geisseln sind nach den Untersuchungen von Kühnemann (393) in ihrer Gesamtmasse weniger stark ausgebildet als bei dem Paratyphusbazillus (Typus B) und lassen sich mithin auch differentialdiagnostisch verwerten. Immunserum übt nach den Angaben von Kühnemann (394) noch in starken Verdünnungen, Normalserum hingegen nur in schwächerer Verdünnung (1 : 100) eine die Substanz der Geisseln beeinflussende, tricholytische Wirkung aus, wie es auch Gins (266) an den von ihm aus jungen Typhuskulturen dargestellten Geisselzöpfen für das Immunserum feststellen konnte. Diese Erscheinung geht zwar im allgemeinen mit der Agglutination parallel, steht aber nicht absolut notwendig mit ihr in Zusammenhang, da auch Normalserum bis zu bestimmten Verdünnungen die Geisseln zerstört, ohne dass gleichzeitig Agglutination zu erfolgen braucht. Erwähnt sei noch, dass nach Kühnemann (395) der Typhusbazillus im Blutserum junger Kaninchen Kapseln bildet, während das gleiche in dem Serum älterer Tiere nicht erfolgt. Kühnemann, dessen Beobachtung eine Bestätigung von anderer Seite bisher noch nicht erfahren hat, fasst die Kapseln als Schutzwirkung gegenüber den antibakteriellen Eigenschaften des Serums auf, so dass somit die Kapselbildung als Index für die Virulenz eines pathogenen Mikroben gelten könnte.

Bei Züchtung in Erde konnte Almquist (6, 8, 9) feststellen, dass sich aus den Typhusbazillen keimende Kugeln entwickeln, die er Bakterienkonidien nennt; das gleiche erfolgte bei niederen Temperaturen (10°). Diese Typhuskugeln können neue Kugeln bilden, gewöhnlich keimen aber feinste Formen hervor, die wahrscheinlich „sporenähnlichen Bildungen“ entsprechen und zu neuen Stäbchen auswachsen. Beim Filtrieren gewisser Typhuskulturen durch Berkefeldfilter konnte Almquist ferner mehrmals kleine Körnchen gewinnen, die in gewöhnlichen Nährmedien und bei 37° C kaum wachsen, aber bei Zimmertemperatur und noch bei 10° auf Laktose und Laktatagar eine dicke, hellgelbe Kultur hervorbringen. Ein genetischer Zusammenhang dieser Körnchen mit dem Typhusbazillus ist nicht bewiesen, im Tierkörper erzeugen sie aber ein Serum, das nicht nur die Körnchen in starker Verdünnung, sondern auch gewisse Typhusstämme agglutiniert. Das Körnchen erzeugt also ein Immunserum gegen Typhus und wird deshalb als „Bacterium

antityphosum" bezeichnet. Eine Bestätigung der Almquistschen Angaben liegt z. Zt. noch nicht vor.

Für das Wachstum des Typhusbazillus ist die Körperwärme (37°) die geeignetste Temperatur. Eine Herabsetzung der Temperatur hat schon bald eine Verlangsamung der Entwicklung zur Folge, vermag aber nicht die Lebensfähigkeit der Keime zu vernichten. Selbst mehrfaches Gefrierenlassen und Wiederauftauen wird von Typhuskulturen vertragen. Geringer hingegen ist die Widerstandsfähigkeit gegen höhere Temperaturen; nach Rosenau (651) werden Typhusbazillen bei 60° C schon nach 2 Minuten abgetötet. Recht bedeutend ist die Lebensdauer von Typhusreinkulturen in luftdicht verschlossenen Röhrchen. Martini (499) fand derartige Agarkulturen noch fast nach 3 Jahren lebensfähig; die gleiche Beobachtung konnte von Gachtgens (236), sowie in der Typhusstation von Idar gemacht werden. Gegen Desinfizientien erweist sich der Typhusbazillus weniger widerstandsfähig als das Bacterium coli. Nach Ewald (191) werden Typhuskeime durch den aus 20%-igem Alkohol entwickelten Dampf bei 40—45° schon nach einer Minute abgetötet. Die an den Händen angetrockneten Typhuskeime werden nach den Untersuchungen von Gaehtgens (243) durch 60%-igen Alkohol sowie Brennspiritus und Kölnisches Wasser in der Regel bereits nach einer Viertelminute von den Händen vollkommen entfernt. Dagegen bewirken 1% und 2% Antiformin, 2% Lysoform und 10% Wasserstoffsuperoxydlösung erst nach 2 Minuten eine Verminderung des Keimgehaltes. Ebenso hatte Uhlenhuth (781) eine Abtötung der Typhusbazillen durch 2—5% Antiformin erst nach 2½—5 Minuten feststellen können. Über die Resistenz der Typhusbazillen unter natürlichen Bedingungen wird weiter unten in dem Abschnitt über die Verbreitungswege des Typhus die Rede sein.

Wie verhält sich die Lebensdauer der Typhusbazillen, wenn sie mit einer oder mit mehreren Bakterienarten zusammen in vitro fortgezüchtet werden? Es lässt sich hier je nach Art der Symbioten eine mehr oder weniger ausgesprochene Verdrängung und schliesslich eine völlige Überwucherung des Eberth-Gaffkyschen Stäbchens beobachten. Dass hierbei eine Schädigung der Typhuskeime auch durch die Stoffwechselprodukte des Antagonisten erfolgen kann, beweisen die Beobachtungen von Emmerich (185), Schapiro (679) und Bocchia (75) über die bakterizide Wirkung der Pyocyanase auf Typhusbazillen. Einer eingehenden Untersuchung haben E. Levy und Gaehtgens (442) die Symbiose des Typhusbazillus mit dem Bacillus pyocyaneus, dem Bacillus prodigiosus und dem von Gaehtgens beschriebenen Bacillus jasminocyaneus unterzogen und auch hier eine Zurückdrängung der Typhuskeime feststellen können. Aus einer Typhus-Prodigiosus-Misch-

bouillonkultur liessen sich vom neunten Tage ab die Typhusbazillen nicht mehr züchten; dagegen waren sie bemerkenswerter Weise noch durch den Tierversuch nachweisbar. Vermisst wurde diese antagonistische Wirkung bei dem Bacillus proteus. Hingegen kommt ein völliges Überwuchern der Typhuskeime durch den Bacillus faecalis alcaligenes unter bestimmten Bedingungen zustande. Wie Gaehtgens (237) zeigte, vermag in einem Typhus-Alkaligenesgemisch in Bouillon der Alkalibildner bei unbehindertem Luftzutritte das Eberthsche Stäbchen nach drei bis vier Monaten völlig zu überwuchern, während im zugeschmolzenen Schrägagarröhrchen umgekehrt die Typhusbazillen allein nach einem halben Jahre nachweisbar waren. Gleich dem Pyocyaneus vermag auch nach Welz (812) der Fluoreszens, namentlich seine zum Teil thermolabilen Stoffwechselprodukte, die Typhuskeime sehr stark zu hemmen. Eine mehr oder weniger ausgesprochene antibakterielle Wirkung gegen Typhus- und Paratyphusbazillen besitzen auch nach den Angaben von Cannata und Mitra (116), Potter (605), Rodenwaldt (639) und Northrup (573) einige Milchfermente (Bacillus bulgaricus, Bacillus butyricus, Bacillus subtilis). Indes befreit der Zusatz dieser Bakterien zu Milch, die mit Typhuskeimen künstlich infiziert ist, diese Milch keineswegs von ihrer Infektiosität. Im Gegensatz zu den zuletzt besprochenen Wirkungen vermögen andere bakterielle Stoffwechselprodukte das Wachstum von Typhusbazillen zu befördern, wie es z. B. von Paraskévopoulos (583) für 10%-iges Alttuberkulin festgestellt werden konnte.

Wenden wir uns dem Wachstum der Typhusbazillen auf den gebräuchlichsten Nährböden zu, so lässt sich auch hier sagen, dass Abweichungen geringfügiger Art sich bei frisch gezüchteten Stämmen gar nicht selten beobachten lassen, ohne indes zunächst zur Annahme bestimmter Varietäten zu führen. Wahrscheinlich lag die Ursache derartiger Feststellungen, wie sie u. a. von Müller (545) an Gelatinekulturen gemacht wurden, in geringfügigen Abweichungen der Reaktion oder bei älteren eintrocknenden Röhrchen in der Konzentration des Nährmaterials. Mit den wesentlichen als Mutation anzusprechenden Veränderungen, wie sie an künstlich fortgezüchteten Kulturen in neuester Zeit vielfach beobachtet worden sind, werden wir uns in einem späteren Abschnitt zu befassen haben. Indes sei schon hier betont, dass die dort zu besprechenden Abweichungen für die bakteriologische Typhusdiagnose, d. h. für die Identifizierung frisch gezüchteter Stämme, von geringerer Bedeutung sind, hingegen theoretisch ein hohes Interesse beanspruchen dürfen.

II. Spezielle differentialdiagnostische Merkmale.

Die Differenzierung des Typhusbazillus von ihm nahestehenden Bakterien gründet sich auf seine geringere Lebens- und Wachstumsenergie auf künstlichen Nährböden und auf sein Unvermögen, bestimmte chemische Reaktionen auszulösen. Im Gegensatz zum Bacterium coli gibt der Typhusbazillus keine Indolreaktion. Der Angabe von Selter (712), dass die Typhuskeime geringe Indolmengen bilden können, stehen die Feststellungen von Telle und Huber (762) gegenüber, denen trotz Anwendung der feinsten Methoden niemals der Indolnachweis in Typhuskulturen gelang. Ein weiteres Differenzierungsmittel gegenüber den Kolibakterien fand German (263) in der Kreatininbildung, die sich in Typhuskulturen niemals feststellen liess. Das Verhalten der Typhuskeime in der Lackmusmolke, die ohne Trübung leicht gerötet wird, gibt weiter die Möglichkeit, den Typhusbazillus von den Koli- und Paratyphusbakterien, sowie einer Reihe von Alkalibildnern ohne weiteres zu trennen. Auch das Wachstum in Traubenzuckerbouillon, das ohne Gasbildung erfolgt, sowie in Milch, die nicht verändert wird, gelten mit Recht als wichtige kulturelle Merkmale, die zur Differentialdiagnose gegenüber den ebengenannten Bakterienarten jedesmal heranzuziehen sind. Insbesondere die Abtrennung des dem Typhusbazillus in mancher Hinsicht nahestehenden Faecalis alkaligenes gelingt mit Hilfe der erwähnten Kulturmedien ohne Schwierigkeiten. Im Gegensatze zum Typhusbazillus färbt der Alkaligenes die Lackmusmolke schon nach 24 Stunden intensiv blau und wächst in dem Traubenzuckerbouillongärungsröhrchen als obligater Aerobier nur in dem offenen Schenkel in Form eines oberflächlichen Häutchens, während die Flüssigkeit im geschlossenen Schenkel klar bleibt. Aber auch das Verhalten in der Milch ermöglicht eine Differenzierung, indem nach den Untersuchungen von Klimenko (373) und Gaehtgens (237) der Alkalibildner die Milch nach Verlauf einer Woche gelb zu färben und mehr oder weniger ausgesprochen aufzuhellen beginnt. Weiter lässt sich auch das Verhalten gegenüber Traubenzucker (237) zu einer Trennung der beiden ebengenannten Bakterienarten vorteilhaft verwenden. Auf einem mit Traubenzucker versetzten Fuchsinagar bilden die Typhuskeime intensiv rot gefärbte Kolonien, der Alkaligenes hingegen durchsichtige glasige Ansiedelungen.

Ausser dem Milchzucker und Traubenzucker lässt sich noch eine Reihe von anderen Zuckerarten für die Differenzierung des Typhusbazillus von verwandten Bakterien verwerten. Von diesen sind am bekanntesten geworden die in den früheren Berichten bereits erwähnten mannithaltigen Lösungen von Capaldi und Proskauer sowie die zucker-

haltigen Nutroselösungen von Barsiekow als Ersatz für die Lackmusmolke. Neuerdings empfiehlt Lange (408) zur Differenzierung einen Nährboden, dessen Grundnährsubstanzen Fleischextrakt, Kochsalz, Nutrose und Pepton sind; als Hilfsreagentien dienen Milchzucker und Mannit, als eigentliche Reagentien Lackmus und Neutralrot. In Gärkölbchen gezüchtet wächst Typhus mit Trübung und Rosafärbung im anaeroben Schenkel und in der Kugel ohne Gas. Paratyphus A wächst ohne Gas mit Gelbfärbung im anaeroben Schenkel und grauroter Farbe im aeroben Teil. Paratyphus B-, Gärtner- und Mäusetyphusbazillen bewirken eine Gasblase von Erbsengrösse, eine intensive Gelbfärbung im anaeroben Schenkel, im aeroben Teile dagegen eine graurote oder schon graublaue Färbung. Erwähnt sei hier auch das Verfahren von Gonzalez (268), der 1 g Methylenblau in 100 g Wasser auflöst, 100 ccm Normalsoda hinzufügt, erhitzt und filtriert. Von dieser Lösung kommt ein Teil auf 100 Teile gärungsfähigen, nicht traubenzuckerhaltigen Nährboden, der ganz klar und farblos bleibt und vorher mit stark verdünnter Salzsäure genau neutralisiert werden muss. Typhusbazillen wachsen darauf in farblosen, Kolibakterien in blauen Kolonien. Deutliche Unterschiede lassen Typhus- und Kolibakterien auch erkennen, wenn man sie nach Bernstein (56) auf Nährböden züchtet, die Rinderblut und verschiedene Zuckerarten (Laktose, Raffinose, Maltose, Glyzerin und Dextrin) enthalten. Hierher gehören schliesslich die Äskulingallensalznährböden von Harrison und Vanderleck (299), auf denen Kolibakterien aus dem Äskulin Glukose und Askulatin abspalten. Letzteres gibt mit Eisensalzen eine schwarze Verfärbung, während die Typhusbazillen den Nährboden unverändert lassen.

In weitgehendem Masse ist für die Differenzierung von Mikroorganismen auch ihr Vermögen, Farbstoffe in charakteristischer Weise zu verändern, herangezogen worden. Meist handelt es sich um Reduktionswirkungen, die von den einzelnen Bakterienarten in verschiedenem Grade ausgeübt werden und sich dadurch differentialdiagnostisch verwerten lassen. Die weiteste Verbreitung hat in dieser Beziehung der bereits früher beschriebene von Rothberger angegebene und von Scheffler modifizierte Neutralrotagar gefunden. Ausgedehnte Verwendung haben ferner die von Löffler hergestellten Malachitgrünlösungen gefunden, die ebenfalls schon im vorigen Bericht erwähnt worden sind. Neuerdings haben Löffler und seine Mitarbeiter (461) den Grünlösungen noch Safranin-Reinblau zugesetzt, wodurch die Farbenunterschiede noch mehr als bei den ursprünglichen Lösungen ins Auge fallen sollen.

Verschiedenartige Farbstoffe verwendet Calandra (113) als Zusatz zu Nährböden, um den Unterschied zwischen Typhus- und Kolibakterien

zu veranschaulichen. Gegenüber Pikrinsäure + Lackmus, Lackmus, Brillantkresylblau, Alkaliblau, Kongorot und Neutralrot trat die reduzierende Wirkung der Kolibakterien stets augenfällig hervor, während die Typhusbazillen diese Nährsubstrate meist ganz unverändert liessen. Die reduzierende Wirkung der Kolibakterien auf den Blutfarbstoff wurde von Lippens (457) zur Differentialdiagnose benutzt; eine 24-stündige Kolikultur reduziert den Blutfarbstoff nach 5—10 Minuten, während Typhusbakterien keine Veränderung bewirken.

Alle die hier zuletzt erwähnten zucker- und farbstoffhaltigen Nährböden, die in den letzten Jahren für die Differenzierung von Typhus- und Kolibakterien empfohlen worden sind, haben bislang eine weitere Verbreitung nicht gefunden. So interessant die Einblicke auch sind, die durch diese Untersuchungen in die Biologie der Darmbakterien gewonnen worden sind, so muss andererseits hervorgehoben werden, dass ein praktisches Bedürfnis nach neuen differentialdiagnostischen Nährsubstraten nicht vorlag. In der Tat ermöglichen es uns die in früheren Jahren angegebenen Merkmale, so insbesondere das Wachstum in Lackmusmolke, Milch, Traubenzuckerbouillon, auf Neutralrotagar und Gelatine, eine Bakterienkultur mit hinreichender Sicherheit als Typhus oder Nichttyphus zu identifizieren. Dass natürlich die kulturellen Kennzeichen uns heute für die Bestimmung eines Mikroorganismus nicht mehr genügen, sondern durch die serologischen Reaktionen ergänzt werden müssen, soll weiter unten noch kurz erörtert werden. Zuvor seien in folgender, in Anlehnung an Kutscher (401) zusammengestellter Tabelle kurz die Hauptmerkmale der wichtigsten Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe wiedergegeben.

Name	Beweglichkeit	Indolbildung	Lackmusmolke	Milch	Neutralrotagar
Dysenterie (alle Typen)	fehlt	zum Teil positiv	gerötet, fast klar	unverändert	unverändert
B. faecalis alcaligenes	vorhanden	negativ	blau, leicht getrübt	zunächst unverändert; nach 8 Tagen gelb und aufgehellt	unverändert
Typhus	„	„	leicht gerötet, klar	unverändert	unverändert
Paratyphus A	„	„	rot, Spur trübe	unverändert	wenig Gas, Fluoreszenz
Paratyphus B	„	„	rot, leicht trüb, nach 5—8 Tagen blau	zunächst unverändert, nach 8—14 Tagen braun aufgehellt	viel Gas und Fluoreszenz

Name	Beweglichkeit	Indolbildung	Lackmusmolke	Milch	Neutralrotagar
Enteritidis Gärtner	vorhanden	positiv	rot, leicht trüb, nach 5–8 Tagen blau	zunächst unverändert, nach 8—14 Tagen braun aufgehellt	viel Gas und Fluoreszenz
Coli	fehlt gelegentlich	negativ	stark gerötet, trübe	geronnen nach 1—3 Tagen	viel Gas und Fluoreszenz

Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich ist, wird es in der Regel ohne Schwierigkeit gelingen, einen Typhusstamm vom Bacterium coli schon auf Grund der morphologischen und kulturellen Merkmale zu trennen. Auch die Differenzierung vom Bacillus faecalis alcaligenes kann, wie schon oben erörtert wurde, ohne weiteres ermöglicht werden. Ebenso lassen auch die Bakterien der Paratyphusgruppe, insbesondere vermöge ihres Gasbildungsvermögens, ihre Eigenart bald erkennen. Schwieriger kann sich unter Umständen die Unterscheidung von den Dysenteriebakterien gestalten, zumal wenn es sich um einen anfangs wenig oder gar nicht beweglichen Typhusstamm handelt, wie sie ja gelegentlich angetroffen werden. Wenngleich auch hier meist die längere Beobachtung der fraglichen Kultur ein abschliessendes Urteil bald gestatten wird, so bleibt die Heranziehung weiterer Differenzierungsmethoden in diesen Fällen doch durchaus wünschenswert. Insbesondere wird das der Fall sein, wenn es sich um Bakterien handelt, die wir als typhusähnliche bezeichnen müssen, ohne sie indes als echte Eberthsche Stäbchen oder als Ruhrbakterien etc. ansprechen zu dürfen. Dieses wichtige Ergänzungsmittel der bakteriologischen Diagnostik besitzen wir in den Immunitätsreaktionen und zwar vor allem in der Agglutination.

III. Die Ergänzung der bakteriologischen Differentialdiagnose durch die serologischen Methoden und Ausflockungsverfahren.

Die Immunitätsreaktionen beruhen auf dem Prinzip, die Reaktionsprodukte, mit denen der Tierkörper auf die Einverleibung von Typhusbazillen antwortet, zur Diagnose zu benutzen. Die weiteste Verbreitung in dieser Hinsicht haben der sogenannte Pfeiffersche Versuch sowie die Agglutinationsprobe gefunden. Der Pfeiffersche Versuch, dessen Ausführung aus den früheren Berichten als bekannt vorausgesetzt werden darf, beruht auf der Erscheinung, dass unter dem Einflusse des tierischen Immunserums eine spezifische Auflösung der Typhusbazillen in der Peri-

tonealhöhle eines Meerschweinchens stattfindet, und gibt bei exakter Ausführung einen ausserordentlich hohen Grad von Sicherheit bei der Identifizierung des Typhusbazillus. Wenn er heute nicht dieselbe Verbreitung wie die Agglutinationsprobe hat, so erklärt sich das vor allem aus der Umständlichkeit des Verfahrens, die seine allgemeine Verwendung in grösseren Betrieben unmöglich macht. Immerhin sollte der Pfeiffersche Versuch in allen denjenigen Fällen mit herangezogen werden, wo es sich um die einwandfreie Identifizierung zweifelhafter Kulturen handelt. In den meisten Fällen wird man sich allerdings mit der Agglutinationsprobe begnügen dürfen, die heutzutage als wichtigste Typhusprobe im Vordergrunde des Interesses steht und dank ihrer leichten Ausführbarkeit die weiteste Verbreitung gefunden hat.

Bei der Ausführung der Agglutinationsprobe zur Identifizierung einer Typhusbazillenkultur werden wir in verschiedener Weise vorgehen, je nachdem es sich um die Prüfung einer verdächtigen Kolonie auf einem Typhusnährboden handelt oder um die definitive Bestimmung eines Stammes, der alle die differentialdiagnostischen Merkmale des Typhusbazillus aufweist. Im ersteren Falle wird uns die Probeagglutination mit einem auf 1 : 100 verdünnten hochwertigen Typhusimmunserum Aufschluss darüber geben, ob sich im hängenden Tropfen unter dem Einflusse des Serums die charakteristischen Häufchen bilden. Wenn das der Fall ist, und die gleichzeitig in einem Tropfen Kochsalzlösung suspendierten Bakterien die normale Beweglichkeit aufweisen, so werden wir zur weiteren Bestimmung der Kolonie die Züchtung auf den differentialdiagnostischen Nährböden vornehmen. Spricht auch diese Prüfung für die Typhusnatur des fraglichen Bakteriums, so wird als Schlussstein der bakteriologischen Diagnose die makroskopische Agglutination auszuführen sein, deren Technik als bekannt vorausgesetzt werden darf. Als Testserum darf in keinem Falle Patientenserum benutzt werden, sondern ist in jedem Falle ein im Tierkörper erzeugtes hochwertiges Immunserum mit einem Grenztiter von mindestens 1 : 10000 bis 1 : 20000 zu verwenden. Daneben sind die Kontrollen mit physiologischer Kochsalzlösung sowie mit einer geeigneten Verdünnung von Normalserum derselben Tierspezies, die das Immunserum geliefert hat, niemals zu vernachlässigen. Erst wenn innerhalb einer Frist von 2 Stunden eine Agglutination des isolierten Stammes mindestens bis zur Hälfte des Grenztiters des Immunserums erfolgt, darf die Kultur definitiv als Typhus angesprochen werden.

Zur Herstellung eines hochwertigen Immunserums im tierischen Organismus bedient man sich zunächst zweckmässig der durch Hitze abgetöteten und später, wenn bereits eine gewisse Immunität erreicht worden ist, der lebenden Bazillen. Meist werden zur Abtötung der

Bakterien Hitzegrade von 56—60° C benutzt. Löffler (461a) hat für die Abtötung die trockene Hitze empfohlen. Mit Bakterien, die 7—8 Tage lang auf 70—75° C auf Glasplatten über Chlorkalzium im Exsikkator erhitzt worden waren, konnte er Immunsera mit einem beträchtlichen Agglutinationstiter (1 : 500000) erzeugen. Auch mit Bleiazetat, Sublimat, Eisenchlorid oder Silbernitrat vorbehandelte Typhusbazillen lassen sich zweckmässig für die Herstellung eines Antiserums verwenden, wie Schwarz (707) zeigen konnte. Hingegen agglutinieren mit Vesuvin- oder Agglutinin-Bakterien hergestellte Sera native Bakterien schwächer (Schwarz) und lassen sich ebenfalls mit Bakterien, die in agglutinierendem Serum gezüchtet worden sind, nicht so wirksame Immunsera erzeugen wie mit Normalbakterien (Crescenzi 145). Ferner konnte Yoshimura (834) nachweisen, dass die Injektion mancher Chemikalien (Harnstoff, Glykokoll, Asparagin) bei mit Typhusbazillen behandelten Kaninchen die Bildung der Agglutinine abschwächt.

Der Impfmodus wird in der Regel so gewählt, dass die Versuchstiere alle 5—10 Tage, sofern ihr Gewicht keinen starken Rückgang zeigt, mit steigenden Dosen einer Typhuskultur intravenös behandelt werden. Zur schnellen Herstellung eines Immunserums empfehlen Fornet und M. Müller (216), unter Vermeidung der negativen Phase die Tiere an drei aufeinander folgenden Tagen zu impfen. In der Tat lassen sich, wie auch von Bonhoff (87) und Tsuzuki (777), sowie dem Verfasser bestätigt werden konnte, auf diesem Wege durchaus brauchbare Antisera in kürzester Zeit erzielen.

Wie schon erwähnt, wird bei frisch gezüchteten, sich typisch verhaltenden Typhusstämmen die Agglutination nach etwa 2 Stunden vollendet sein und eine endgültige Diagnose zulassen. Bei manchen Typhusstämmen indes verursacht eine Verminderung der Agglutinabilität, die auch in dem verspäteten Eintritt der Agglutination ihren Ausdruck findet, oft nicht unerhebliche Schwierigkeiten. So beschreibt Scheller (680) einzelne Typhusstämme, die bei 37° zunächst wenig oder gar nicht beeinflusst und erst innerhalb 24 Stunden maximal agglutiniert wurden, eine Beobachtung, die vom Verfasser in letzter Zeit bestätigt werden konnte. Engling und Grassberger (187) züchteten aus dem Stuhl einer Dauerausscheiderin einen Typhusstamm, der nur nach Wachstum bei 22—27° agglutinabel war; sie empfehlen daher die Züchtung bei 22—25° für verdächtige, inagglutinable Kolonien. Auch Müller (545), Froment und Rochaix (226), Korte und Steinberg (383) beobachteten Typhuskulturen, die bei der Agglutinationsprüfung weit hinter der Titergrenze zurückblieben. Eine deutliche Verlangsamung des Eintrittes der Häufchenbildung konnte Gaehtgens (235) bei den auf Koffein-Fuchsinagar zu Fäden ausgewachsenen Typhusbazillen fest-

stellen. Hirschbruch (320, 321) zeigte, dass Typhusbazillen in ihrem Agglutinationsvermögen auch bei einem Zusammenleben mit Kolibakterien und Hefen und durch den Zusatz von Pyozyanase zum Nährboden sowie durch verschiedene chemische und physikalische Einflüsse geschädigt werden. Nach den Untersuchungen von Riemer (633) weisen manche Typhusstämme nach Züchtung auf stärker alkalischem Nähragar eine deutliche Verminderung ihrer Agglutinabilität auf (bis 64 fach). Diese Verminderung wird bei einzelnen Stämmen wieder ausgeglichen und verschwindet nach Rückimpfung auf gewöhnlichen Agar meist in der ersten Generation wieder. Eine Verminderung der Agglutinierbarkeit konnte auch Sick (716) bei Typhusbazillen feststellen, die auf Blutagar gezüchtet worden waren. Nach Morello (537) hat auch die Züchtung auf agglutininhaltigen Nährböden eine Verminderung der Agglutinabilität zur Folge.

Wie aus diesen Beobachtungen hervorgeht, handelt es sich bei diesen sich atypisch verhaltenden Stämmen meist um Kulturen, die entweder frisch aus dem Organismus isoliert oder ganz besonderen Wachstumsbedingungen unterworfen waren. In der Regel wird es gelingen, durch mehr oder minder lange Fortzüchtung auf den gebräuchlichen Nährböden eine Besserung oder Rückkehr der normalen Agglutinabilität zu erzielen. Courmont und Rochaix (140) empfehlen für diesen Zweck als besonders geeignet 10—12 Bouillonpassagen.

Während einerseits der Typhusbazillus selbst Schwierigkeiten bei der Identifizierung durch die Agglutinationsreaktion infolge eines von der Norm abweichenden Verhaltens gegenüber einem Typhusserum zu bereiten vermag, können andererseits auch andere Bakterienarten zu Irrtümern Veranlassung geben, indem sie eine mehr oder minder starke Beeinflussung durch Typhusserum aufweisen. Verhältnismässig leicht wird man der Schwierigkeiten Herr werden, wenn es sich um Mikroorganismen handelt, die sich ohne weiteres kulturell von dem Eberthschen Stäbchen differenzieren lassen. Hierher gehört vor allem die schon in früherer Zeit gemachte und neuerdings wieder von Rimpau (635) sowie Schröter und Gutjahr (698) bestätigte Beobachtung, dass Gärtner-Bazillen oft in beträchtlichem Masse vom Typhusserum beeinflusst werden. Von hohem Interesse sind ferner die Feststellungen von E. Müller (546), Busson (109), Ditthorn und Neumark (169) sowie Wilson (821), dass sich gelegentlich in den Entleerungen Typhuskranker Koliarten finden, die von Typhusserum zwar nicht bis zur Titergrenze, aber doch nicht unbedeutend agglutiniert werden. Besonders bemerkenswert verhielt sich, wie aus den Mitteilungen von E. Levy und Gaehtgens (444) hervorgeht, ein Kolistamm, der auf der mit dem betreffenden Stuhle geimpften Endoplatte nicht rote, sondern farblose

typhusähnliche Kolonien erzeugte und bei der orientierenden Agglutinationsprüfung vom Typhusserum erheblich zusammengeballt wurde. Erst bei der Fortzüchtung auf den verschiedenen Nährböden ergab sich die Kolinatur des Mikroben, der fernerhin auch auf dem Endoagar die typischen roten Kolikolonien bildete. Dieses von Kuhn, Gildemeister und Woithe (399) als Paragglutination bezeichnete Phänomen ist in der Regel nicht von Beständigkeit, sondern verschwindet bald. Nur Ditthorn und Neumark (169) beobachteten einen Kolistamm, der noch nach dreijähriger Fortzüchtung ebenso stark wie nach der Isolierung agglutiniert wurde. Nach E. Müller (546) zeigt sich die Unbeständigkeit der agglutinablen Rassen besonders bei den niederen Werten (unter 1 : 500), während die höher agglutinablen Stämme eine gewisse Beständigkeit aufweisen. Eine künstliche Steigerung der Agglutinabilität gelingt selten. Zur Erklärung dieser Erscheinung nehmen Kuhn, Gildemeister und Woithe (399) einen inneren Zusammenhang der Paragglutination mit der Infektion an, wofür ihnen namentlich das Abklingen des Phänomens bei Fortzüchtung der betreffenden Stämme zu sprechen scheint. Nach Busson (109) hingegen beruht die Paragglutination auf dem Vorhandensein identischer ererbter oder atavistischer Protoplasmagruppen, die in ihrer Anlage auf gemeinsame Stammformen zurückgehen. Dabei müssen diese ererbten Plasmagruppen nicht unbedingt jenen der Stammformen identisch sein, sondern sie können von zwei heterologen Stämmen, die unter gleichen Lebensbedingungen stehen, im Sinne der Anpassung gleichsinnig modifiziert und weiter entwickelt werden.

Während die eben erwähnten Punkte wohl kaum zu ernsten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten Veranlassung geben werden, kann die Diagnose eine erhebliche Verzögerung erleiden, wenn wir ein dem Typhusbazillus in kultureller Hinsicht nahestehendes Bakterium vor uns haben, das eine ausgesprochene Beeinflussung durch Typhusserum zeigt. Insbesondere werden die Ruhrbakterien vom Typus Y, wie aus den Beobachtungen von Schröter und Gutjahr (698) sowie Gaehtgens (244) hervorgeht, von einem Typhusserum nicht selten bis zur Titergrenze agglutiniert, zumal wenn es sich um frisch isolierte Stämme handelt. Dass derartige Befunde zu direkten Irrtümern Veranlassung geben können, ist ohne weiteres klar, wenn man das gelegentliche Vorkommen von anfangs unbeweglichen Typhuskulturen berücksichtigt. Vermeiden lassen sich derartige Fehlschlüsse wenigstens teilweise bei Benutzung eines Immunserums, zu dessen Herstellung ein alter Laboratoriumstamm verwendet worden ist. Umfangreiche Untersuchungen über typhusähnliche Bakterien hat ferner Baumann (40) ausgeführt. Von zahlreichen Stäbchen, die aus dem Stuhlgang von Typhuskranken oder

ihrer Umgebung gezüchtet worden waren, verhielten sich einzelne durchaus wie echte Typhusbazillen; sie unterschieden sich von diesen nur durch ihre Nichtagglutinierbarkeit und durch die Reduktion von Neutralrotagar. Andere zeigten neben schwacher Agglutinationsfähigkeit gewisse Abweichungen in den kulturellen Merkmalen, indem sie Alkali in Lackmusmolke bildeten. Aus Brunnenwasser züchtete Baumann einen Bazillus, der anfangs vom Typhusserum bis zur Verdünnung 1:2000 agglutiniert wurde, sich aber bei genauerer Prüfung als Proteus herausstellte.

Im Zusammenhang mit der Identifizierung des Typhusbazillus durch die Agglutination sei noch kurz die von Botelho jr. (90) mitgeteilte und für die Typhusdiagnose empfohlene „Biochromoreaktion" erwähnt. Botelho mischt einen Tropfen blaugefärbte Fäzeskeime und einen Tropfen rotgefärbte Typhusbakterien mit einem Tropfen menschlichen Typhusserums derart, dass unter Verwendung von Gummisirup die Verdünnungen 1:50, 1:200, 1:500 usw. erzielt werden. Die Reaktion ist positiv, wenn rote und blaue Stäbchen zusammen in Häufchen liegen, negativ, wenn sie getrennte Häufchen bilden. Gegen die praktische Anwendung der Biochromoreaktion, über die Mitteilungen von anderer Seite zunächst noch nicht vorliegen, müssen indes erhebliche Bedenken geltend gemacht werden, zumal im Hinblick auf die eben erwähnten Beobachtungen über die Mitagglutination und die Paragglutination.

Einen neuen Weg zur Identifizierung von Bakterienarten hat L. Michaelis (533) eingeschlagen unter Benutzung der Erkenntnis, dass viele Mikroorganismen durch Säuren agglutiniert werden. Diese Ausflockung erfolgt derart, dass eine ganz bestimmte Ansäuerung, die man durch die Wasserstoffionendichte misst, dem bestmöglichen Grade der Agglutination entspricht. Dieser Grad kennzeichnet die einzelnen Bakterien. Michaelis geht in der Weise vor, dass er zu Proben einer Bazillenaufschwemmung der Reihe nach 6 verschiedene Säuregemische hinzufügt. Das Röhrchen, das die beste Agglutination zeigt, dient zur Berechnung der Wasserstoffionendichte an der Hand einer Tabelle. Die sich ergebende Zahl ist bei Benutzung von Typhusbazillenaufschwemmung charakteristisch für das Eberth-Gaffkysche Stäbchen und ermöglicht seine Differenzierung von den Paratyphusbakterien u. a. Typhusstämme, die sich in ihrer schwereren oder leichteren Agglutinabilität durch spezifisches Immunserum unterscheiden, weichen in dem gleichen Sinne auch in der Säureagglutinabilität voneinander ab.

Diese Ergebnisse von Michaelis konnten von Rost (655), Heimann (304), Schidorsky und Reim (682), Stepanoff-Grigorjeff (743), Jaffé (339), Beintker (48) und Grote (281) bestätigt werden. Indes heben Jaffé und Beintker hervor, dass die Säureagglutination

zwar eine wichtige Bereicherung der diagnostischen Hilfsmittel darstelle, das alte Agglutinationsverfahren aber nicht überflüssig mache. Namentlich lässt bei frischen Stämmen die Ausflockung durch Säure manchmal im Stich. Grote hält die Säureagglutination für die Identifizierung von Reinkulturen brauchbar, will sie aber bei Mischkulturen nicht ohne weiteres empfehlen. Schliesslich haben Krumwiede und Pratt (392) die Säureagglutination auch bei sensibilisierten Typhusbazillen geprüft und festgestellt, dass letztere in der Lösung 1 agglutiniert werden, und zwar meist mit höheren Serumverdünnungen, als es bei der gewöhnlichen Serumagglutination der Fall ist.

Der Säureagglutination sehr nahe steht die von Liefmann (454) eingeführte Salzausflockung. Die Fällung durch Salze der Leichtmetalle erlaubt, zwischen naheverwandten Bakterien zu unterscheiden. Die bestehenden Unterschiede sind nicht bedingt durch den wechselnden Proteinreichtum der einzelnen Bakterienarten, sondern durch das Vorhandensein verschiedener Eiweisse oder Eiweissmischungen. Die Gesetze, denen die Salzausflockung folgt, sind vielfach die gleichen wie die, welche die spezifische Agglutination beherrschen. Stämme, die bei der Serumagglutination ein abweichendes Verhalten zeigen, weichen auch bei der Ausfällung mit Salzen von dem normalen Verhalten ab. Als bestes Fällungsmittel erwies sich Magnesiumsulfat. Eine spezifische Diagnose ist mit der Salzfällung natürlich nicht möglich, sie kann stets nur ein Hilfsmittel zur Diagnose neben anderen sein. Typhusbazillen werden im allgemeinen durch 80% Magnesiumsulfat nicht beeinflusst, Paratyphusbakterien hingegen deutlich. Gärtnerbazillen stehen dem Typhus näher als dem Paratyphus. Wie weit die Salzausflockung als praktisches differentialdiagnostisches Hilfsmittel in Betracht kommen wird, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

IV. Atypische Typhusstämme. Varietäten. Mutationen.

Uberblickt man die mitgeteilten Beobachtungen, so lässt sich sagen, dass das morphologische, kulturelle und serologische Verhalten der unter den verschiedensten Umständen gewonnenen Typhusstämme doch immer zur Annahme einer streng einheitlichen, wohl charakterisierten Bakterienart führt, und dass die vielfachen Abweichungen lediglich als vorübergehende Involutionserscheinungen anzusprechen sind. Diese Anschauung hat durch die Untersuchungen der letzten Jahre insofern eine Modifikation erfahren, als wir das Vorkommen von richtigen Varietäten nicht mehr ohne weiteres von der Hand weisen dürfen. Absehen können wir von der auch neuerdings wieder vertretenen Behauptung, dass der Typhusbazillus lediglich als modifiziertes Kolibakterium zu betrachten

sei, ein Standpunkt, wie er zum Beispiel von Rimbaud und Rubinstein (634) vertreten wird. Es darf nicht verwunderlich erscheinen, dass sich in den Fäzes bei Typhuserkrankungen und typhusähnlichen Krankheiten ausser den echten Typhusbazillen zahlreiche andere Keime finden lassen, die eine Kette zwischen dem Kolibakterium und dem Eberthschen Stäbchen bilden. Diese Übergänge, die zweifellos als rechtmässig anerkannt werden müssen und auch neuerdings wieder von Jaffé (340) und Marassini (492) beschrieben worden sind, lassen aber noch nicht den oben erwähnten Schluss zu, solange nicht die Umwandlung einer Typhuskultur in einen Kolistamm auf experimentellem Wege einwandfrei gelungen ist. Auch die Beobachtungen von R. Müller (550) und Sobernheim und Seligmann (726) über tatsächliche Übergänge von einem Bakterientypus in den anderen berechtigen, wie Kutscher (401) mit Recht hervorhebt, noch nicht zu weitgehenden Schlüssen, sondern müssen vorläufig als interessante Einzelbefunde betrachtet werden. Zum Festhalten an der Lehre von der Erhaltung der Konstanz der Arten werden wir um so mehr durch die Ergebnisse der Untersuchungen von E. Müller (545) und von Benczur (50) gedrängt. E. Müller konnte an Stämmen von Typhusbazillenträgern, die längere Zeit beobachtet wurden, nur vorübergehende Veränderungen feststellen. Von Benczur andererseits züchtete je zwei typische Typhus- und zwei Kolistämme durch 100 Generationen und konnte bei den Endkulturen dieselben Eigenschaften wie bei den Ausgangskulturen nachweisen. Natürlich lassen sich derartige Einzelversuche nicht als definitiver Beweis gegen die Möglichkeit eines Überganges zwischen Typhus- und Kolibakterien verwenden, immerhin aber muss daran festgehalten werden, dass dieser Übergang zunächst noch nicht erwiesen worden ist.

Wenn wir demnach zunächst die Überführung zweier verschiedener Bakterientypen durch künstliche Umzüchtung ineinander nicht annehmen können, so ist es andererseits von Wichtigkeit zu wissen, dass Bakterien einer Art, ja sogar die einzelnen Keime einer Typhusreinkultur biologisch untereinander differieren können. So beschreiben Raynaud und Nègre (622) 21 typische aus Patientenblut gezüchtete Typhuskulturen, die gegenüber verschiedenen Zuckerarten ein ungleiches Verhalten an den Tag legten. Auch Ditthorn (167) fand ein ungleichmässiges Verhalten verschiedener Typhusstämme gegenüber Traubenzuckerlösung nach Barsiekow, ferner gegenüber Mannit, Maltose und Galaktose. Diese Befunde konnten Raubitschek und Natonek (620) bestätigen. Sie stellten fest, dass sowohl die aus verschiedenen Organen einer Leiche herausgezüchteten Typhusstämme, als auch die Sekundärstämme aus einer Reinkultur ein ungleiches Verhalten gegenüber verschiedenen

Zuckerlösungen und einem agglutinierenden Typhusserum an den Tag legten. Erinnert sei auch an die ältere Beobachtung von Kuwabara (402), der aus den Fäzes typhusverdächtiger Personen 4 Typhusstämme isolieren konnte, die sich kulturell und serologisch wie typische Eberthsche Stäbchen verhielten, von diesen aber durch das Vermögen, neutrale Lackmusmolke intensiv rot zu färben und Laktose und Saccharose zu spalten, unterschieden. Diese fermentativen Eigenschaften gingen aber nach 12—15 Generationen wieder verloren.

Auch an einigen bakteriologischen Anstalten im Typhusbekämpfungsgebiete sind nach dem Berichte von E. Levy und Gaehtgens (444) mehrfach frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen beobachtet worden, die auf dem v. Drigalski-Conradiagar zu rötlichen statt blauen, sonst aber zu hell und klar durchscheinenden Kolonien auswuchsen. Diese Wachstumsform trat jedoch nur im ersten Ausstrich in die Erscheinung.

Als weitere Abweichung von dem normalen Verhalten wären schliesslich die von Mandelbaum (485, 488) beschriebenen Metatyphusbazillen zu erwähnen, die auf Glyzerinagar die Ausscheidung typischer Kristalle bewirken und Blutagar im Gegensatze zum Orthotyphusbazillus ganz unverändert lassen. Schliesslich wachsen die Metatyphusbazillen auf der Rosolsäureglyzerinagarplatte in roten, die Typhusbakterien hingegen in gelben Kolonien. Mandelbaum ist der Ansicht, dass der Metatyphusbazillus aus dem echten Typhusbakterium durch Mutation im Menschenkörper hervorgehen soll. Der Metatyphus kann auf Glyzerinagar Tochterkolonien bilden, die sich wieder wie Typhusbazillen verhalten, also remutiert worden sind. Die Angaben Mandelbaums konnten von Nieter (570), Russovici (664) und Stahr (737) bestätigt werden. Ob indessen zur Abtrennung einer besonderen Metatyphusvarietät Grund vorhanden ist, muss vorläufig noch als zweifelhaft erscheinen. Die Fähigkeit, auf Glyzerinagar Kristalle zu bilden, kommt anscheinend nur einzelnen Rassen zu. Ebenso sind nicht alle echten Typhusstämme imstande, hämolytisch zu wirken, wie aus den Untersuchungen von E. und P. Levy (445), Kentzler (359) und Rodet (640) hervorgeht, und vermögen ferner nur bestimmte Blutarten zu zersetzen. Nach den Beobachtungen von Ditthorn und Luerssen (168) werden Hunde-, Pferde- und Meerschweinchenblut stark angegriffen, weniger deutlich Kaninchen-, Rinder-, Hammel-, Schweine-, Tauben- und Menschenblut; Hühnerblut wird schliesslich gar nicht beeinflusst. Da diese hämolytische Fähigkeit indes sehr schwankend ist, lässt sie sich für die Differentialdiagnose nicht verwerten.

Ob die eben beschriebenen Formen als richtige Varietäten aufzufassen sind, lässt sich schwer entscheiden. Da wir es teilweise wenig-

stens wohl nur mit vorübergehenden Veränderungen zu tun haben, die nach längerer Fortzüchtung wieder verschwinden, dürfen wir sie vielleicht zweckmässig als vorübergehende Involutionserscheinung ansprechen, die einer meist langsam eintretenden, bezw. allmählich erworbenen Anpassung an die äusseren Lebensbedingungen entsprechen und direkt von den Ernährungsbedingungen abhängig sind. Im Gegensatze hierzu werden uns im folgenden vorwiegend plötzlich auftretende und vererbbare Veränderungen zu beschäftigen haben. Darüber, ob wir diese Veränderungen als Mutationen oder fluktuierende Variationen bezw. als Modifikationen anzusprechen haben, sind recht verschiedene Ansichten laut geworden. Wir möchten uns der Ansicht von Bernhardt und Ornstein (54) anschliessen, dass für Bakterien zwischen den als Mutation einerseits und Modifikation bezw. fluktuierender Variation andererseits beschriebenen Veränderungen ein prinzipieller Unterschied nicht zu erweisen ist. Weder die Vererbbarkeit noch die Plötzlichkeit des Auftretens oder die Grösse der Veränderungen können als ausschlaggebendes Kriterium anerkannt werden. Bernhardt und Ornstein haben alle Übergangsstufen zwischen Varietäten beobachten können, die von einem zum anderen Tage zurückschlagen, und solchen, bei denen ein Rückschlag überhaupt nicht zu erzielen war; andererseits haben sie neben den stark differenten extremen Formen stets alle möglichen Übergänge gefunden, die allmählich zur Normalform hinüberleiten. Ob demnach alle diese Beobachtungen als echte Mutationen anzusprechen sind, wird Gegenstand von weiteren Untersuchungen sein müssen. Einen ablehnenden Standpunkt nimmt in dieser Hinsicht J. Klein (372) ein.

Als erster hat R. Müller (551, 552) Mutationsbildungen bei Typhusbazillen beschrieben. Er beobachtete, dass die Oberflächenkolonien eines Typhusstammes auf 1% Isodulzitagar Knöpfe bildeten. Die von letzterem weiter geimpften Kulturen bildeten dann keine Knöpfe mehr, wuchsen etwas üppiger, mehr weisslich, und bildeten auf Isodulzit etwas Säure; neben den unmutierten entstanden auf Isodulzitagar aber auch immer wieder mutierte Knopfformen. Als Ursache dieser Mutation sieht Müller eine Rezeptorenverstopfung der Typhusbazillen durch die als Nährstoff ungeeignete Rhamnose an, die dann von einzelnen Individuen durch Mutation überwunden wird. Diese Knopfbildung ist das sicherste diagnostische Merkmal für Typhusbazillen. Im übrigen stimmten die mutierten Typhusbazillen mit den typischen völlig überein.

Die von R. Müller beschriebene Papillenbildung der Typhuskolonien auf Isodulzit konnte Penfold (590) bestätigen. Auch hier kam es beim Fortzüchten zu Mutationen, indem die Kolonien teils Papillen bildeten, teils ohne solche sich entwickelten. Ferner gelang es Penfold

durch monate- bezw. jahrelange Kultur auf zuckerhaltigen Nährböden, Typhusbazillen Gärungsvermögen anzuzüchten. Derartige Mutationen traten in Laktosepeptonwasser, auf Dulzitagar und in Arabinosepeptonwasser auf. Jede fermentierende Kolonie ergab indes beim Weiterzüchten wieder fermentierende und nichtfermentierende Kolonien, so dass dieser neuerworbene Charakter fortwährend die Tendenz hatte, zu verschwinden.

Als Mutation beschreibt ferner Jacobsen (338) einen atypischen Typhusstamm, der auf dem v. Drigalski-Conradischen Agar neben einzelnen kräftig wachsenden Kolonien stets viele kleine, im Wachstum stark gehemmte Ansiedelungen bildete und sich durch geringe Agglutinabilität auszeichnete. Diese auffallende Wachstumshemmung war durch die Sterilisierung des Agars im Autoklaven verursacht worden; auf weniger stark erhitztem Agar trat sie nicht auf und liess sich durch einen geringen Zusatz vom Natriumsulfit u. a. zum Agar vollständig aufheben. Bestätigt wurde diese Beobachtung durch R. Müller und ferner durch Fromme (227). Letzterer züchtete bei einer Typhusleiche aus Blut, Leber, Milz und Galle Typhusbazillen, die auf den gebräuchlichen Nährböden ein auffallend gehemmtes Wachstum zeigten. Die Hemmung liess sich völlig aufheben durch Zusatz von Natriumsulfit, Natrium subsulfuricum cristallisat. Merck, ferner Menschenblut, Kaninchenblut, Aszites und Hühnereidotter, dagegen nicht durch Hühnereiweiss. Mutationskolonien wurden nicht beobachtet.

Als Mutation fasst ferner van Loghem (466) die Fähigkeit gewisser Typhusstämme auf, in einer Flüssigkeit, die weinsaures Ammon und Glyzerin enthält, eine ebenso üppige Entwickelung wie Kolibakterien zu zeigen, während normalerweise Typhusstämme diese Eigenschaft vermissen lassen. Aus einer ammonpositiven Typhuskultur liessen sich zwei Typen züchten, und zwar ein häutchenbildender (Typhus membranosus) und ein trübe wachsender (Typhus nebulosus). Wahrscheinlich bilden manche Typhusstämme neben ammonnegativen Individuen auch konstante ammonpositive Varietäten.

In sehr umfangreichem Masse sind die Mutationserscheinungen ferner von Baerthlein (31) untersucht worden. Von einer Typhusreinkultur ausgehend, konnte er auf der Agarplatte neben hellwachsenden, durchscheinenden Kolonien gelbweisse, saftige, undurchsichtige Ansiedelungen beobachten. Letztere bestehen aus kurzen, dicken, plumpen Bakterien, erstere aus langen, schlanken Stäbchen. Bei manchen Stämmen kommen auch statt der gelbweissen homogene glattrandige trübere Kolonien vor, die auch aus kurzen, dicken Stäbchen bestehen. Andere Stämme wieder bilden weinblattförmige Kolonien, die aus schlanken Stäbchen bestehen. Die einzelnen Typhuskulturen

sind nicht immer an dasselbe Mutationsbild gebunden. Unterschiede in den Immunitätsreaktionen wurden bei den einzelnen Unterarten nicht festgestellt. Im Verein mit Haendel konnte Baerthlein (287) ferner feststellen, dass sich Typhusbazillen allmählich an Chininpräparate gewöhnen lassen. Die Steigerung der Festigkeit geht nicht gleichmässig progressiv vor sich, sondern erfolgt in Etappen in der Weise, dass nach Erreichung einer bestimmten Festigkeit eine weitere Erhöhung derselben erst nach längerer Weiterzüchtung auf der erreichten Höchstkonzentration möglich ist. Auf diese Weise liess sich die Festigkeit einer Typhuskultur in zirka 2 Jahren um das 28fache steigern. Die Chininresistenz machte sich gegenüber den verschiedensten Chininpräparaten geltend, wurde aber bei der Weiterzüchtung auf gewöhnlichen Nährböden nicht lange bewahrt. Sie sinkt vielmehr allmählich in derselben zeitlichen Stufenfolge, in der ursprünglich auch die Gewöhnung erfolgt war. In kultureller Hinsicht macht sich eine etwas verminderte Wachstumsenergie geltend, ferner bilden bei der Mutation die chininfesten Stämme auf der Agarplatte etwas andere Kolonieformen als die ursprünglichen Kulturen. Bemerkenswert ist schliesslich, dass die chininfesten Stämme ihre Beweglichkeit verloren hatten, und ihre Virulenz sowie ihre Giftigkeit erheblich zurückgegangen waren. In serologischer Hinsicht zeigen die Chininstämme gegenüber den Ursprungsstämmen keine bemerkenswerten Unterschiede, nur war die Agglutination bei den Chininstämmen etwas verzögert.

Die Befunde von Baerthlein konnten durch Bernhardt und Ornstein (54) bestätigt werden. Letztere fanden ausser den beschriebenen Veränderungen ganz extreme Formen und kamen schliesslich zu dauernd unbeweglichen Typhusbazillen, bei denen mittels der Geisselfärbung keine Geisseln mehr nachzuweisen waren. Besonders charakteristisch erwies sich bei manchen Stämmen das Wachstum in Bouillon, indem gewisse stark divergente Typen die Bouillon völlig klar liessen, einen dicken Bodensatz und oft auch eine eigentümliche, beim Schütteln körnig zerfallende Kahmhaut bildeten. Während die chemischen Proben bei den verschiedenen Varietäten keine nennenswerte Abweichung erkennen liessen, wurde ein verschiedenartiges Verhalten gegenüber den Immunitätsreaktionen wiederholt festgestellt. Kulturell und morphologisch stark divergierende Typen verhielten sich agglutinatorisch ganz identisch. Andere Stämme wurden erst nach 24 Stunden bis zur Titergrenze beeinflusst, wieder andere auch gar nicht. Die Veränderung der agglutininbildenden und der agglutininbindenden Funktionen ging nicht parallel. Ein mit einem serumfesten Typhusstamm erzeugtes Serum beeinflusste weder den Eigenstamm noch einige andere sichere Typhusstämme, vermochte dagegen eine besonders gut agglutinable Typhus-

kultur hoch zu agglutinieren, während es einen aus dieser abgespaltenen Typ wieder gar nicht beeinflusste.

Die weiteren Versuche von Bernhardt und Ornstein mit serumfesten Typhusstämmen brachten eine Ergänzung und Bestätigung gleichartiger Untersuchungen von Schlemmer (684) sowie von Neufeld und Lindemann (560). Schon Schlemmer hatte feststellen können, dass Typhusstämme verschiedener Herkunft gegenüber der Wirkung des bakteriziden Serums ein sehr ungleiches Verhalten an den Tag legen. Einzelne Stämme sind sehr empfindlich, andere wieder fast unempfindlich; zwischen beiden Extremen bestehen alle Zwischenstufen. Die Serumempfindlichkeit eines Stammes ist eine Eigenschaft, die sich nicht sprunghaft, sondern nur ganz allmählich ändert. Die Serumfestigkeit wird dadurch bedingt, dass eine gewisse Anzahl von Individuen nicht die auf die bakteriziden Ambozeptoren passenden Rezeptoren besitzt, und wird im Tierkörper durch Auslese verursacht. Diese Ergebnisse Schlemmers wurden zunächst von Neufeld und Lindemann bestätigt und dahin erweitert, dass die im bakteriziden Plattenversuch serumfesten Typhusstämme nur gegen den Immunkörper, nicht aber gegen die Komplementwirkung fest seien. Gegen die Tropinwirkung in vitro zeigten sich die serumfesten Stämme im Gegensatz zu den nichtfesten sehr empfindlich, während bei der Agglutination keine erheblichen Differenzen zutage traten. Die im Plattenversuch festen Stämme sind im Pfeifferschen Versuch keineswegs völlig serumfest. Bei allen Stämmen wurden die Baerthleinschen zwei Mutationsformen beobachtet, und zwar agglutinierte die Form am besten, die auf der Agaroberfläche das typischste Wachstum zeigte. Ähnliche Differenzen wurden auch im Plattenversuch zwischen den Mutationsformen desselben Stammes festgestellt.

Einen weiteren Beitrag zur Frage der Variationen der Typhusbazillen haben schliesslich die Untersuchungen von v. Lingelsheim (455) gebracht. Ausser der bekannten typischen Form beobachtete er auf der Agarplatte flache Kolonien von relativ grossem Durchmesser und glanzlosem, trockenem, chagriniertem Aussehen. In der Bouillon erfolgt in letzterem Falle das Wachstum am Boden und an der Oberfläche unter Klarbleiben der Flüssigkeit, während im hängenden Tropfen die Bazillen unbeweglich in kleinen Schollen zusammenliegen. Diese von Sachs-Müke (670) ausführlich beschriebene Form nennt v. Lingelsheim die Q-form; sie ist nicht identisch mit den von R. Müller, Jacobsen und Baerthlein geschilderten Mutationen, ähnelt aber den extremsten von Bernhardt und Ornstein beschriebenen Formen. V. Lingelsheim hält die Q-Form nicht für eine Mutation im Sinne von de Vries, sondern sieht darin eine biologische Bedeutung für

die Arterhaltung des Bazillus. Das Verkleben der Stäbchen zu Schollen scheint durch eine Schleimsubstanz bedingt zu sein. Offenbar handelt es sich dabei um Zooglöenzustände, wie sie auch bei anderen Bakterien vorkommen. Die Zooglöen brauchen für ihr Wachstum jedenfalls weniger Feuchtigkeit als die beweglichen Formen, die Schwärmer, und vermögen noch auf trockenen Substraten zu gedeihen.

Wie schon oben hervorgehoben wurde, haben die im Vorstehenden beschriebenen Abweichungen der Typhusbakterien von ihrem normalen Verhalten, sei es, dass es sich lediglich um vorübergehende, sei es, dass es sich um konstante Veränderungen handelt, zunächst ein mehr theoretisches Interesse. In der Regel werden nämlich diese Variationen nur an Kulturen beobachtet, die mehr oder minder lange Zeit künstlich fortgezüchtet worden sind. Für die praktische Identifizierung frisch isolierter Typhusbazillen fallen diese Feststellungen zunächst weniger ins Gewicht. Zwar kommen auch hier gelegentlich Abweichungen von dem normalen Verhalten vor, deren Kenntnis für jeden Untersucher unbedingt geboten erscheint. Doch wird es in der Regel gelingen, einen frisch gezüchteten fraglichen Stamm mittelst der auf Seite 417 zusammengestellten differential-diagnostischen Merkmale und mit Hilfe der Immunitätsreaktion mühelos als Eberth-Gaffkysches Stäbchen zu identifizieren.

V. Tierpathogenität.

Es ist heute eine wohl allgemein anerkannte Tatsache, dass spontane Typhuserkrankungen bei Tieren nicht vorkommen. Zwar können Tiere, und zwar die gebräuchlichen Laboratoriumstiere, nach Einverleibung von Typhusbazillen erkranken und gelegentlich auch Krankheitssymptome darbieten, die an den menschlichen Abdominaltyphus erinnern. Doch hängt das Zustandekommen dieser Prozesse von einer Reihe von Umständen ab, deren Zusammentreffen im gewöhnlichen Leben nahezu mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Von Wichtigkeit ist einerseits die Art der Zuführung des Virus, ferner die Menge und die Virulenz der Infektionserreger und schliesslich nicht zum mindesten wohl auch die Empfänglichkeit, die, ebenso wie bei den Menschen, auch bei verschiedenen Individuen derselben Tierart variabel zu sein scheint. Die nach der Verimpfung von Typhusbazillen auftretenden pathologischen Veränderungen brauchen nicht notwendigerweise spezifischer Natur zu sein; sie können auch durch abgetötete Typhusbakterien bzw. Kulturfiltrate, ja sogar durch alle möglichen anderen Mikroorganismen erzeugt werden. Jedenfalls scheint den Tieren eine hohe Immunität gegenüber dem Typhusbazillus angeboren zu sein, die um so grösser ist, je niedriger die betreffende Tierart steht.

Die nach der Einverleibung von Typhusbazillen sich entwickelnden Krankheitserscheinungen sind in erster Linie als die Folge einer durch Freiwerden der Bakterienendotoxine bedingten Giftwirkung anzusehen. So fand Oda (576) in der oberen klaren Flüssigkeit, die nach 7tägiger Autolyse einer abgetöteten Typhusbouillonkultur gewonnen worden war, ein Gift (Endotoxin), das auf Mäuse stark giftig wirkte. Constatini (139) stellte ein Typhus-Nukleoproteid dar, welches Meerschweinchen nach intraperitonealer Einführung nach 15—20 Stunden durch Enterorrhagie zu töten vermochte, und nimmt an, dass vielleicht auch beim Menschen diese Stoffe von den Lymphorganen aus hämorrhagische Prozesse im Darm auslösen. Nicoll, Krumwiede, Pratt und Bullowa (565) gelang es, mit dem Blute eines Typhuspatienten zwei Meerschweinchen direkt durch intraperitoneale Impfung zu infizieren. Das Fieber stellte sich am 15. Tage nach der Impfung ein, die Fieberkurve hatte einen charakteristischen Verlauf. Mit dem Blute dieser Tiere konnte bei einem Affen eine typische experimentelle Typhuserkrankung erzeugt werden.

Loris-Melnikov (468) berichtet, dass es ihm gelungen sei, aus Typhusfäzes einen für Meerschweinchen pathogenen Anaërobier zu züchten, der nach intraperitonealer Injektion Schwellung der Mesenterialdrüsen, der Darmfollikel und der Peyerschen Plaques, die gleichzeitig geschwürig entarten, hervorruft. Dieser Mikroorganismus wurde von Typhuskrankenserum bis zur Verdünnung 1:100 agglutiniert und bei anderen Erkrankungen nicht gefunden.

Weitere Angaben über die intraperitoneale Typhusinfektion des Meerschweinchens macht Suzuki (759), nach dessen Beobachtungen den Zellen des Meerschweinchens antibakterielle Kräfte zukommen. Eine Zunahme der Bakterienzahl im Tierkörper erfolgt nur bei Fehlen der bakteriziden Wirkung und der Leukozyten am Orte der primären Vermehrung. Eine aggressive Wirkung der Bakterien ist bei der Typhusinfektion nicht nachweisbar. Ferner zeigen die Meerschweinchen-Versuche von O. Fischer (201), dass sich Typhusbazillen beim infizierten Normaltiere am längsten in Blut, Leber, Milz und Nieren halten, beim Immuntiere hingegen in der Galle, im Knochenmark und Darminhalt. Die aus den Organen von Normal- und Immuntieren gezüchteten Bazillen zeigten auf Endoagar oft ein atypisches Wachstum und liessen anfänglich eine Verminderung ihrer Agglutinabilität feststellen.

Dass gelegentlich Ratten einer Typhusinfektion erliegen können, hat auch neuerdings wieder Mills (536) beobachten können. Im Darm und in den Exkrementen von Ratten, die zu typhusbazillen-haltigen Fäkalien Zutritt gehabt hatten, konnten Typhusbazillen nachgewiesen werden.

Ähnliche Beobachtungen wie bei den Meerschweinchen sind von

verschiedenen Autoren auch bei Kaninchen gemacht worden. Arima (20) konnte mit einem aus Typhuskulturen dargestellten Exotoxin bei Kaninchen Veränderungen an Herz, Niere, Nebenniere und Leber, häufig auch Darmkatarrh und Diarrhöe erzeugen. Mit einem aus denselben Kulturen gewonnenen Endotoxin liessen sich gleichfalls bei Kaninchen auf stomachalem Wege die typischen typhösen Darmveränderungen mit Schwellung und Hyperämie der Mesenterialdrüsen und der Thymus hervorrufen. Exotoxin und Endotoxin bewirkten beide Fieber und Marasmus.

Mit lebenden Bazillen hatte schon früher Bail (32) bei Verwendung von intrapleuralen Serienimpfungen bei Kaninchen unter Umständen ein dem menschlichen Typhus zweifellose Analogien bietendes Krankheitsbild erzeugen können. Der Hauptsitz der Veränderungen ist der Darm. Die Darmveränderungen werden wahrscheinlich durch die Bakterientoxine vorbereitet, aber erst durch Bazillenansiedelungen an den betreffenden Stellen veranlasst. Sie treten gelegentlich auch nach intrapleuraler Injektion anderer Bakterienarten auf, aber nie so regelmässig und schwer wie nach Verimpfung von Typhusbazillen.

Auch Uhlenhuth und Messerschmidt (783) ist es in neuester Zeit wieder gelungen, durch Impfung von Typhusbazillen in die Gallenblase bei Kaninchen klinisch und anatomisch typhusähnliche Symptome zu erzeugen. Ebenso konnten Hailer und Ungermann (292) bei Kaninchen Geschwüre im Darm nach der Injektion von Typhusbazillen in die Gallenblase beobachten. Durch eine derartige Impfung wurde immer ein mindestens 30tägiges Festhaften der Keime im Tierkörper erzielt.

Schliesslich berichtet auch Gál (251), dass es ihm gelungen sei, bei Kaninchen nach gleichzeitiger Verabreichung von Typhusbazillen und Hefen typhöse Veränderungen mit nachfolgendem Exitus zu erzeugen. Er nimmt an, dass die Hefen, welche sich vornehmlich im Stuhle von Typhuskranken finden sollen, durch einen thermolabilen, antitryptisch wirkenden Stoff, der das Wachstum der Bakterien begünstigt und die Tätigkeit der Leukozyten schwächt, eine Virulenzsteigerung der Kolibakterien bedingen und dadurch für das Zustandekommen der Typhusinfektion vielleicht von Bedeutung sind. Indes konnten diese Angaben von Salus nicht bestätigt werden. Nach Salus (674) finden sich Hefen im Darm von Typhuskranken nicht sehr häufig, die Virulenzsteigerung durch Symbiose mit Hefen ist ferner gering und inkonstant. Die gleichzeitige Verfütterung von Typhusbazillen und Hefen oder von Typhusbazillen allein bewirkt bei jungen Kaninchen keine Typhuserkrankung. Man erreicht auf viszeralem Wege nur Giftwirkungen, die nach peritonealer oder intravenöser Injektion meist stärker auftreten. Nach Salus

ist der Typhus eine reine Menschenkrankheit und die ihn scharf charakterisierende Wucherung der Erreger im Lymphgewebe findet sich nur beim Menschen.

Über das Haftenbleiben der Typhusbazillen im Tierkörper berichtet ferner Gabbi (234), der bei Ziegen durch intravenöse Impfung leichte Krankheitserscheinungen hervorrufen konnte. Die Milch der Tiere enthielt lange Zeit hindurch virulente Typhusbazillen. Ebenso gibt Scordo (710) an, dass Ziegen die auf oralem oder intravenösem Wege mit Typhusbazillen infiziert worden waren, zwar nicht mit merklichen Krankheitssymptomen reagierten, aber monatelang virulente Keime in Fäzes, Harn und Milch ausschieden. Hailer und Üngermann (291) indes gelang es im Gegensatz zu Scordo nicht, Typhusbazillen im Organismus der Ziege zum Haften zu bringen; eine Bazillenausscheidung liess sich niemals feststellen.

Courmont und Rochaix (141) konnten in den Fäzes von Hunden nach Fütterung mit den Exkrementen Typhuskranker mehrere Tage lang vermehrungsfähige Typhusbazillen nachweisen, ohne dass das Wohlbefinden der Hunde in irgend einer Weise beeinträchtigt worden war. Ähnliche Beobachtungen konnte Kinyoun (364) bei Schweinen machen. Dafür, dass die Typhusbazillen auch im Körper des Pferdes haften können, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen, sprechen die Befunde von Smith, Lishman und Quick (725), die eine erhebliche Agglutinationsfähigkeit des Blutes gegen Typhusbazillen bei solchen Pferden feststellen konnten, die von einer stark mit Typhus durchseuchten Schwadron benutzt wurden.

Das einzige Tier, welches einer natürlichen Typhusinfektion am meisten zugänglich zu sein scheint, ist der Affe. Schon früher war es Weinberg (810) möglich gewesen, bei einem reichliche Mengen von Trichozephalen ausscheidenden Affen durch Einbringen von Typhusreinkulturen in den Magen das echte Typhusbild hervorzurufen. Neuerdings ist es dann wieder Metschnikoff und Besredka (526) gelungen, bei einem mit Typhuskranken-Kot gefütterten jungen Schimpansen eine experimentelle Typhuserkrankung zu erzeugen. Das Tier erkrankte 8 Tage nach der Infektion mit Fieber und Durchfall, die Widalsche Reaktion fiel positiv aus, Typhusbazillen liessen sich aus dem Blute züchten. Mit den aus dem Blute dieses Tieres isolierten Bazillen wurden mehrere andere Schimpansen per os infiziert und erkrankten fast durchweg typisch. Die Widalsche Reaktion fiel zum Teil recht hoch positiv aus, zum Fieberbeginn beherbergte das Blut stets die Erreger. Die Autopsie bei 3 verendeten Tieren ergab Schwellung der Mesenterialdrüsen mit nekrotischen Massen und Typhusbazillen im Inneren, ferner Schwellung der Peyerschen Plaques, aber keine Geschwüre. Nach Anderson

und Goldberger (15) hingegen zeigen Affen nicht selten eine natürliche Immunität gegenüber der experimentellen Typhusinfektion; 25,5% der behandelten Tiere liessen auf die erste Impfung mit virulentem Typhusblut jede Reaktion vermissen, 3,5% der Tiere auch nach drei und mehr Impfungen.

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, dass es zwar gelingen wird, unter Umständen bei Tieren auch auf künstlichem Wege ein mehr oder weniger typhusähnliches Krankheitsbild hervorzurufen. Immerhin muss die natürliche Immunität der Tiere doch als recht beträchlich bezeichnet werden. Andererseits aber geht aus obigen Feststellungen ohne weiteres hervor, dass ein Haftenbleiben der Typhusbazillen im tierischen Organismus sehr wohl möglich ist, ja vielleicht sogar häufiger erfolgt, als wir bisher anzunehmen pflegten. Von Bedeutung würde diese Möglichkeit für die Weiterverbreitung der Typhuserreger sein und demnach bei der Typhusbekämpfung nicht vernachlässigt werden dürfen.

VI. Nachweis und Verbreitung der Typhusbazillen im menschlichen Organismus.

Im Gegensatz zu den Tieren ist der Mensch für die spontane Typhusinfektion in der Regel im hohen Grade empfänglich, so dass wir den Typhus als reine Menschenkrankheit ansehen müssen. Indes besitzen auch manche Menschen eine nicht unerhebliche natürliche Immunität, eine Erfahrung, die bei jeder Typhusepidemie von neuem gemacht und die uns weiter unten noch zu beschäftigen haben wird. Ist der Organismus nicht imstande, die eingedrungenen Krankheitserreger zu überwinden, so kommt es zur Ausbildung der bekannten klinischen Symptome, die mit einer Verbreitung der Bazillen im Gesamtorganismus Hand in Hand geht. Das Auftreten der Mikroben in den Exkrementen und dem Blut und ihr Nachweis durch den Bakteriologen hat sich im letzten Jahrzehnt immer mehr zu einem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel für den Kliniker herausgebildet. Zwar hat die Stuhluntersuchung wesentlich an diagnostischer Bedeutung verloren, seitdem es gelungen ist, die Blutprüfung auf eine Stufe hoher Vollkommenheit zu heben. Immerhin wäre es doch durchaus verkehrt, der Fäzeszüchtung nur eine Wichtigkeit in epidemiologischer Hinsicht zuerkennen zu wollen, sie aber als gänzlich entbehrlich für den praktischen Arzt hinzustellen. Demgegenüber sei betont, dass sich gar nicht selten die klinische Diagnose schon durch den Bazillennachweis im Stuhl bestätigen lässt, was um so bedeutungsvoller erscheinen muss, als die Blutentnahme von den Patienten und ihren Angehörigen oft als unangenehm empfunden und verweigert wird. Der Nutzen der Fäzesuntersuchung

wird ein um so grösserer sein, je schneller die Probe nach der Entleerung zur Verarbeitung kommt, um eine Überwucherung der Typhusbazillen durch die anderen Darmbakterien zu verhindern. Dass auch die Jahreszeit nicht ohne Einfluss auf das Ergebnis der Prüfung ist, zeigt eine kleine Zusammenstellung von Gaehtgens und Brückner (246), die von 34 im Sommer eingesandten Fäzesproben 19, von 38 im Spätherbst (Oktober bis Dezember) eingeschickten Proben, nur 10 mit negativem Erfolge kultivierten. Berücksichtigt man alle diese Punkte, so wird es verständlich, wenn auch in den letzten Jahren wieder an der Vervollkommnung der alten und an der Schaffung von neuen Isolierungsmethoden überaus eifrig gearbeitet worden ist.

a) Spezielle Nährböden für die Fäzesuntersuchung.

Für die Isolierung der Typhusbazillen aus dem Bakteriengemisch, als das wir die Fäzes anzusehen haben, kommen vornehmlich konsistente Nährböden, also Agar bzw. Gelatine, in Betracht. Ein flüssiges Nährsubstrat, wie wir es in grosser Vollkommenheit in dem Peptonwasser für den Choleranachweis haben, und wie es aus naheliegenden Gründen auch für die Typhusuntersuchungen im höchsten Grade wünschenswert erscheint, kommt zunächst nur soweit in Frage, als es uns zur Vorkultur dienen kann und durch Zusatz geeigneter Hemmungsmittel das Überwuchern der anderen Darmbakterien zu verhindern vermag. Das Prinzip der meisten Züchtungsverfahren beruht darauf, dass durch den Ausstrich der Stuhlprobe auf die Oberfläche des starren Nährbodens eine Trennung der einzelnen Keime erreicht und dadurch die Ausbildung einzelner Kolonien ermöglicht wird. Gleichzeitig lässt sich durch Zusatz bestimmter Substanzen, vornehmlich von Farbstoffen, eine Differenzierung der Typhusansiedelungen von denen ihrer Hauptkonkurrenten, der Kolibakterien, erzielen.

Auf das zuletzt angeführte Hilfsmittel verzichtet das von Hesse (310) angegebene Verfahren, indem es die schnellere Beweglichkeit des Typhusbazillus zu seiner Isolierung verwertet. Der Nährboden besteht aus einem 0,5%igen Agar, auf dem die isolierten Typhuskeime schon nach einem halben bis einem Tage zu grossen milchweissen Kolonien von 1—2 cm Durchmesser auswachsen. Um diese Einzellage zu erzielen, wird eine grosse Zahl von Verdünnungen angelegt. Von Kolikolonien unterscheiden sich die Typhusansiedelungen durch eine breite, kaum getrübte Zone zwischen einem weissgefärbten Zentrum und einem kreisrunden, schmalen, weissen Saum. Der Nachteil des Verfahrens beruht indes darauf, dass gewisse Koliarten sehr typhusähnlich wachsen, und andererseits Änderungen in der Konsistenz des Agars grosse

Schwankungen im Aussehen und in der Grösse der Kolonien verursachen.

Eine Modifikation des Hesseschen Nährbodens haben Stokes und Hachtel (748) angegeben und für die Typhuszüchtung empfohlen. Der Agar (5,5 g Agar, 5 g Liebig, 10 g Pepton Witte, 10 g Laktose, 50 g Glyzerin, 8,5 g Sodiumchlorid, 1000 ccm destilliertes Wasser) erhält eine neutrale Reaktion und wird mit Kahlbaums Azolitmin gefärbt. Typhusbazillen bilden auf diesem Medium rosa Kolonien mit konzentrisch angeordneten Ringen. Der Nährboden soll sich den Autoren bei der Züchtung von Typhusbakterien aus Wasser und menschlichen Exkreten gut bewährt haben.

Ob sich die genannten Nährböden dauernd in der Praxis einbürgern werden, muss fraglich erscheinen. Eine wesentlich grössere Bedeutung kommt jedenfalls den Zuckernährböden zu, die eine direkte Differenzierung der Typhus- und typhusähnlichen Kolonien von den Kolibakterien ermöglichen.

Eine besondere Beachtung kann von diesen Nährsubstraten der von v. Drigalski und Conradi (172) hergestellte Lackmusmilchzucker-Kristallviolett-Agar insofern beanspruchen, als er zum ersten Male die Eigentümlichkeit des Milchzuckers, nur von bestimmten Bakterienarten zersetzt zu werden, für die praktische Typhusdiagnose unter Zuhilfenahme bestimmter Zusätze verwertete. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der Zersetzung des Milchzuckers durch das Kolibakterium und der Säurebildung, wodurch die gleichzeitig in dem Medium enthaltene Lackmuslösung in einen deutlich roten Farbenton übergeführt wird. Schon Wurtz (832) hatte dieses Prinzip zur Differenzierung von Reinkulturen benutzt. v. Drigalski und Conradi indes machten den alten Wurtzschen Nährboden erst für die Praxis brauchbar, indem sie einen hochprozentigen Agar (3%) verwendeten, um ein starkes Diffundieren des roten Farbstoffes in die Umgebung hinein zu verhindern. Ferner fügten sie 0,2% Soda hinzu, zur teilweisen Neutralisierung der gebildeten Säure, und versuchten, durch Zusatz von Kristallviolett einen Teil der Begleitbakterien durch Wachstumshemmung auszuschalten. Dieser Lackmusmilchzuckeragar, der sich einer weitgehenden Verwendung auch noch heutzutage erfreut und eigentlich erst die Durchführung von Typhusuntersuchungen in grossem Umfange ermöglicht hat, ist, wie in den ersten Jahren nach seiner Bekanntgabe, so auch in der letzten Zeit wieder von zahlreichen Autoren zum Gegenstand der Prüfung gemacht worden. Zu einem günstigen Urteile gelangen auf Grund ihrer Untersuchungen Bohne (83), Hecker und Otto (303), Weiskopf (811), Böttcher (82), Mannelli (491), v. Wunschheim und Ballner (831), Küster (397), Marmann (497), G. Mayer (505), Megele

(517) und Lüdke (477). Zu einem weniger günstigen Urteile kamen beim Vergleich mit anderen Züchtungsmethoden Schuster (705), Kathe und Blasius (355), sowie Grimm (277). Obwohl die Brauchbarkeit des Nährbodens für die bakteriologische Praxis zweifellos feststeht und von allen Seiten ausnahmslos anerkannt wird, müssen auch wir uns den letztgenannten Autoren insofern anschliessen, als wir dem weiter unten zu besprechenden Endoschen Fuchsinagar den Vorzug geben. Die Nachteile des v. Drigalski-Conradischen Agars sind vor allem in den relativ hohen Kosten der Nährbodenbestandteile zu suchen, ferner in einer gewissen Umständlichkeit der Herstellung und schliesslich in der Tatsache, dass seine Benutzung bei künstlichem Lichte mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist.

Als Modifikation des Lackmus-Milchzuckeragars können die von McConkey (510), Dunschmann (177), Guth (284) und Dennemark (164) angegebenen Verfahren gelten. Der Erstgenannte empfiehlt zur Typhus-Kolizüchtung Nährböden mit einem Zusatz von taurocholsauren Salzen, die das Wachstum von Boden- und Luftkeimen hintanhalten. Für differentialdiagnostische Untersuchungen erhält der 2%-ige Agar einen Zusatz von 0,5% Frucht- oder Milchzucker, Dulzit oder Adonit oder 1% Rohrzucker oder Inulin und ferner als Indikator Lackmustinktur oder Neutralrotlösung. Dunschmann (177) empfiehlt einen 3—4%-igen Fleischwasseragar mit Zusatz von 0,5% Gelatine, 1,5—2,5% taurocholsaures Natron, 4% Laktose, 5% Pepton végétale und 10% Lackmustinktur, welch letztere kurz vor dem Plattengiessen zuzufügen ist. Guth (284) setzt zu dem Milchzuckeragar statt Lackmus als Indikator Alizarin (Kahlbaum) hinzu. Die Farbe des fertigen Nährbodens ist dunkelblau mit einem Stich ins rötliche. Kolibakterien bilden auf diesem Substrat gelbe, Typhuskeime graublaue, undurchsichtige Kolonien. Durch Malachitgrünzusatz lassen sich die Kolibakterien stark zurückdrängen, indes ist auch eine gewisse Hemmung der Typhusbazillen unvermeidlich. Dennemark (164) schliesslich gibt dem phenolphthaleinneutralen milchzuckerhaltigen Agar (3%) einen bestimmten Zusatz von 1% Reinblaulösung, die durch vorheriges Kochen mit 2,5% Normalnatronlauge farblos gemacht worden ist. Auf dem nur frisch zu benutzenden Nährboden bilden Typhusbazillen nach 18—20 Stunden farblose durchsichtige Kolonien von 2—3 mm Durchmesser, während Kolibakterien in grossen, trüben, rahmigen Ansiedlungen bis zu 6 mm Durchmesser wachsen. Praktische Erfahrungen mit den vier zuletzt beschriebenen Nährböden sind von anderer Seite bislang noch nicht gemacht worden.

Eine mindestens ebenso grosse Verbreitung wie der v. Drigalski-Conradische Nährboden hat der bald nach diesem bekanntgegebene

Endosche (186) Fuchsinagar gefunden. Der auf demselben Prinzip wie das Romondsche (650) Nährsubstrat beruhende Agar enthält Milchzucker und als Indikator eine durch Natriumsulfit reduzierte Fuchsinlösung. Die bei der Zersetzung des Milchzuckers durch Kolibakterien sich bildende Milchsäure färbt dann das entfärbte Medium wieder intensiv rot, während Typhusbazillen den Zucker nicht angreifen und in farblosen Kolonien wachsen. Die Erfahrungen, welche mit dem Nährboden Endos gemacht worden sind, und die bereits im vorigen Berichte eingehend zur Erörterung kamen, sind auch in den letzten Jahren wieder durch weitere Autoren bestätigt worden. Auf Grund eines recht umfangreichen Untersuchungsmateriales sprechen sich Kathe und Blasius (355) Gaehtgens und Brückner (246) sowie Studte (755) sehr anerkennend über die Brauchbarkeit des Nährmittels aus. Der von manchen Autoren in den ersten Jahren beobachtete Nachteil, dass Kolibakterien und Säurebildner gar nicht zurückgehalten werden, wird durch zahlreiche Vorzüge, welche ihn dem Lackmus-Milchzuckeragar überlegen machen, reichlich aufgewogen. Im Vergleich zu letzterem ist seine Herstellung einfacher und billiger; die Farbendiffusion in den Nährboden hinein erfolgt in weit geringerem Grade, so dass das Aufsuchen der hellen Typhuskolonien wesentlich erleichtert wird. Schliesslich ist die Möglichkeit, den Nährboden auch bei künstlichem Lichte zu benutzen, als geradezu unschätzbarer Vorzug anzusehen. In sehr glücklicher Weise sind die Hauptbestandteile des Endoschen Agars in getrockneter Form für fliegende Laboratorien im Kriege, in den Tropen etc. von Marx (503) gebrauchsfertig gemacht worden. Diese sogen. Endotabletten, die Milchzucker, Soda, Natriumsulfit und Fuchsin in solchen Mengen enthalten, dass eine Tablette mit 100 ccm neutralen Agars einen gebrauchsfertigen Endoagar ergibt, zeichnen sich nach den Erfahrungen von Sparmberg und Amako (732) durch Haltbarkeit und einfache Anwendbarkeit aus. Die Herstellung des Agars erfolgt gleichfalls mittelst eines Trockenpräparates, des von Marx hergestellten Ragitagars. Ebenso wie Marx war es vorher auch Doerr (174) gelungen, aus den Nährböden durch völlige Wasserentziehung haltbare, pulverförmige Massen darzustellen. Sowohl der v. Drigalski-Conradische als auch der Endosche Agar liessen sich ferner zu einem Trockenpräparat verarbeiten, das nach Auflösung innerhalb kurzer Zeit einen brauchbaren Nährboden ergab.

Eine Modifikation des Endoagars haben Kendall und Day (358) angegeben, indem sie nur einen 1,5%-igen schwach alkalischen Agar verwandten, um die Bakterien zu schnellerem Wachstum zu bringen; ausserdem sollen die Säurebildner auf diesem Nährboden durch die Rotfärbung früher erkennbar werden. Russell (661) züchtet Typhus-

proben zuerst auf einem modifizierten Endo, dessen Reaktion 0,2% Säure gegen Phenolphthalein beträgt, und impft nach 15—24 Stunden verdächtige Kolonien auf einen neutralen lackmusgefärbten Agar über, der 1% Milchzucker und 0,1% Traubenzucker enthält. Hier bewirken Typhuskeime in charakteristischer Weise nur in der Tiefe Rötung, während Kolibakterien durchgängig röten und Gas bilden.

Eine Kombination des farbstoffdifferenzierenden mit dem kolihemmenden Prinzip hat Gaehtgens (235) angegeben, indem er dem Endoschen Fuchsinagar einen Zusatz von 0,33% chemisch reinem kristallinischem Koffein und eine Alkalinität von 1,5% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthalein-Neutralpunkt gab. Um die Entwicklung der Typhuskolonien zu befördern, wurden ferner 2,5% sterilisierte Rindergalle zugefügt. In der Tat liess sich durch den Zusatz von Koffein das Koliwachstum in beträchtlichem Grade zurückdrängen. Aber auch die Typhusbazillen erfuhren insofern eine Schädigung, als ihre Entwicklung nicht unbedeutend verzögert wurde, so dass erst nach etwa 30 Stunden die hellen Kolonien deutlich erkennbar waren. Ferner zeigte es sich, dass die Typhusbazillen unter dem Einfluss des Koffeins zu langen Fäden ausgewachsen und in ihrer Agglutinierbarkeit etwas geschädigt waren. Immerhin ergab die Beobachtung im hängenden Tropfen mit einem hochwertigen Typhusserum nach einigen Minuten eine so charakteristische Haufenbildung, dass die praktische Verwendung des Koffein-Fuchsinagars empfehlenswert erschien, zumal sich gegenüber dem einfachen Endoagar eine nicht unbedeutende Steigerung der positiven Befunde feststellen liess. Diese Feststellung konnte durch die Nachprüfungen von Gaehtgens und Brückner (246) sowie Werbitzki (813) bestätigt werden. Auch Studte (755) berichtet über eine völlige Kolihemmung durch den Fuchsinagar, fand aber, dass die Typhusdiagnose erst nach 38 Stunden möglich ist und nicht so oft gelingt wie auf dem Endoschen Nährboden. Immerhin hält auch Studte den Koffeinfuchsinagar zum Nachweise von Typhusbazillen für geeignet.

Von den Nährböden, die sich an Stelle der Farbendifferenzierung mit dem Zusatz kolihemmender Substanzen zum Nährsubstrat begnügen, sei hier an erster Stelle das bereits im vorigen Bericht erwähnte Koffeinanreicherungsverfahren von Hoffmann und Ficker (327) genannt. Auch die in den letzten Jahren ausgeführten Nachprüfungen von Werbitzki (813) und Mannelli (491) haben wieder die Überlegenheit dieser Methode vor dem Lackmus- und Fuchsinmilchzuckeragar erwiesen. Indes stehen der Ausführung so mannigfache Schwierigkeiten technischer Art entgegen, dass sich die Methode nicht weiter eingebürgert zu haben scheint.

Eine weit grössere Verbreitung hat ein anderes Kolihemmungsmittel gefunden, nämlich das von Löffler (459) zuerst empfohlene Malachitgrün. Die älteren von Löffler dargestellten Malachitnährböden, die bereits in dem vorigen Bericht Erwähnung gefunden haben, sind ausserordentlich verschieden beurteilt worden. Die wenig günstigen Ergebnisse von Bohne (83) sowie Peabody und Pratt (588) finden offenbar ihre Erklärung durch die ungleichmässige Zusammensetzung der verschiedenen käuflichen Malachitgrünpräparate. Ältere Beobachtungen, dass verschiedene Typhus- und Kolistämme durch verschiedene Malachitgrünpräparate infolge ihres ungleichen Gehaltes an Dextrin durchaus ungleichmässig beeinflusst werden, konnten auch neuerdings wieder durch Fürth (231) und Schindler (683) bestätigt werden. Ferner mag zu dem häufigen Misslingen die Nichtberücksichtigung der von Klinger (374) schon früher festgestellten optimalen Reaktion von 1% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkte beigetragen haben. Mit dem Leuchsschen (436) Agar, der durch Verwendung von chemisch reinem Malachitgrün unter Zusatz von reinem Dextrin den erstgenannten Nachteil vermeiden wollte, hat Fürth befriedigende Resultate gehabt.

Mehr Anerkennung hat der später von Löffler (460) dargestellte Bouillonnutrosemalachitgrünagar gefunden, wenngleich auch über ihn die Meinungen noch recht geteilt sind. Im günstigen Sinne äussern sich Müller (543) und Bitter (68); auch Werbitzki (813) hat er bei der Abschwemmung gute Dienste geleistet. Indes müssen die Erfahrungen von Megele (517) und Grimm (277) als wenig befriedigend angesehen werden.

Neuerdings hat Löffler seinen Malachitnährboden im Verein mit Walter, Dibbelt und Wehrlin (461) weiter dahin verbessert, dass er ihm ausser dem Malachitgrün noch reines Safranin (Dr. Grübler) und doppelt konzentriertes Reinblau (Höchst) zusetzt.

Auf 100 ccm Agar kommen nach der Vorschrift 3 ccm Rindergalle, 1 ccm einer 0,2%igen Safraninlösung, 3 ccm einer 1%igen Reinblaulösung und 3—4 ccm einer 0,2%igen wässerigen Lösung von Malachitgrün-Chlorzinkdoppelsalz. Auf den blauen Platten bilden Typhusbazillen blaue und glänzende, Kolibakterien hingegen rote und dicksaftige Kolonien. Die Angaben Löfflers und seiner Mitarbeiter haben ihre volle Bestätigung durch Schuster (795) gefunden, der insbesondere die geringen Kosten und die einfache Herstellung des Nährbodens hervorhebt. Auch in der Praxis hatte sich nach den Untersuchungen von Pachnio und Schuster (579) der Agar gut bewährt; weniger günstige Ergebnisse hatten Schröder (696) und Studte (755). Ersterer konnte zwar eine starke Hemmung der Begleitbakterien feststellen, fand aber,

dass das Wachstum der Typhuskolonien nicht absolut charakteristisch und ihre Agglutinationsfähigkeit manchmal stark beeinträchtigt ist. Studte empfiehlt zwar den Reinblausafraninagar für weitere Versuche, stellte aber fest, dass der Nährboden keine Aufbewahrung vertrage und weniger günstige Resultate als andere Kulturmedien ergab.

In sehr glücklicher Form ist die Entdeckung Löfflers durch Lentz und Tietz (433) für die praktische Typhusdiagnose verwertet worden. Durch Zusatz chemisch reinen Malachitgrüns zum Agar in einer bestimmten Konzentration, die für jedes Präparat neu bestimmt werden muss, haben sie ein Nährsubstrat geschaffen, welches die Kolibakterien erheblich zurückzuhalten vermag, während es Typhuskeime in der Regel nur wenig schädigt. Das Lentz-Tietzsche Verfahren verzichtet auf eine direkte Differenzierung der Typhus- und Koli-Kolonien auf der Grünplatte, will vielmehr letztere nur zur Vorkultur benutzt wissen. Nach 24—48stündigem Wachstum wird die Malachitgrünplatte mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und von ihr auf Endo- bzw. Drigalskiagar übergeimpft, wo dann die Weiterzüchtung in der bekannten Weise erfolgt. Als zweckmässig hat sich uns die von Klinger (374) empfohlene Reaktion von 1% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkte erwiesen. Die Nachteile des Lentz-Tietzschen Verfahrens liegen auf der Hand. Einmal wird die Typhusdiagnose um mindestens 24 Stunden verzögert. Andererseits gibt es eine Reihe von Koliarten, welche durch das Mittel nicht gehemmt werden, während auch manche Typhusstämme im Wachstum zurückgehalten werden. Immerhin treten diese Nachteile zurück gegenüber der starken Steigerung an positiven Befunden, welche die Anwendung des Verfahrens auch nach den neuesten Erfahrungen gewährleistet (Wolf (825), Schumacher (702), Gaehtgens und Brückner (246), Schuster (705), G. Mayer (505), v. Wunschheim und Ballner (831)).

Zur direkten Bakteriendifferenzierung wurde der Löfflersche Gallengrünagar von Padlewsky (580) verwandt, indem er durch Zusatz von Milchzucker und Natriumsulfit die Farbenunterschiede zwischen Typhus- und Koli-Kolonien deutlicher hervorheben wollte. Nach Padlewskys Vorschrift werden zu dem fertigen 3%igen, für Lackmus schwach alkalischen Fleischagar 2% Pepton, 3% Ochsengalle und 1% Milchzucker hinzugefügt. 100 ccm dieses Agars erhalten einen Zusatz von 0,5 ccm einer 1%igen wässrigen Malachitgrünlösung (Malachitgrünkristalle chemisch rein, Höchst), 0,5 ccm Galle und 0,75—1 ccm frische, wässrige Natriumsulfitlösung. Auf dem gelblichgrauen Agar bilden Kolibakterien grüne, Typhuskeime hingegen farblose Kolonien. Nach dem übereinstimmenden Urteil aller Nachuntersucher hat sich der

Padlewskysche Nährboden in der Praxis recht gut bewährt. Insbesondere äussern sich Megele (517) sowie Kathe und Blasius (355) sehr anerkennend, aber auch Grimm (277), Schuster (705) Werbitzki (813), Weiskopf (811) sowie Gaehtgens und Brückner (246) heben die Brauchbarkeit des Agars wegen der leichten Erkennbarkeit der verschiedenartigen Kolonien rühmend hervor. Immerhin konnten Gaehtgens und Brückner gegenüber dem Endoagar keine Überlegenheit feststellen, wiewohl sich der Padlewskysche Nährboden von diesem durch eine etwas geringere Farbstoffdiffusion der Kolikolonien und Hemmung einer Reihe von Begleitbakterien vorteilhaft unterschied. Offenbar vermag das Malachitgrün unter Umständen noch eine geringe hemmende Wirkung auf die Typhuskeime auszuüben, wiewohl dieser Einfluss infolge der Reduktion des Farbstoffes durch das Natriumsulfit bedeutend eingeschränkt ist. Hinter dem Lentz-Tietzschen Anreicherungsverfahren hingegen bleibt der Nährboden von Padlewsky nicht unwesentlich zurück.

Eine weitere Verwendung des Malachitgrüns in Verbindung mit einem Säurefuchsinagar haben E. und A. Kindborg (363) für die Typhusbazillenzüchtung empfohlen. Auf dem Säurefuchsinagar bilden Kolibakterien rote Kolonien, während die Typhuskeime als helle, entfärbende Sterne in Erscheinung treten. Der Zusatz von Malachitgrün soll gewisse Proteusarten und andere ebenfalls hellwachsende Saprophyten hemmen. Die Herstellung des Nährbodens geschieht derartig, dass der 3%-ige Fleischwasseragar nach Einstellung auf Lackmusneutralität einen Zusatz von 0,75% Normalnatronlauge, 5% Milchzucker, 5% einer gesättigten, wässerigen Säurefuchsinlösung (Grübler) und 4% Malachitgrün (Ia)-Normallösung 1 : 120 erhält. Der Säurefuchsinagar hat im allgemeinen eine wenig günstige Aufnahme gefunden; zwar gelangt Doepner (173) auf Grund seiner Nachprüfung mit künstlich infizierten Typhusstühlen zu einem empfehlenden Urteile, doch konnten seine Beobachtungen durch die praktischen Ergebnisse von Werbitzki (813), Grimm (277), v. Wunschheim und Ballner (831) nicht bestätigt werden. Anerkennender spricht sich Weiskopf (811) aus und ebenso Studte (755), der den Säurefuchsinagar dem Endoagar fast für gleichwertig hält, aber auch hervorhebt, dass seine ständige Benutzung zu anstrengend für die Augen sei. Auf Grund dieser Beobachtungen lässt sich jedenfalls kaum annehmen, dass der Kindborgsche Agar eine weitere Verbreitung finden wird.

Ferner hat Bitter (68) den Malachitgrünagar mit einem anderen Farbstoffe zu kombinieren gesucht. Bitter fügt zu 100 ccm lackmusneutralem 2—3%igem Fleischwasser-Pepton-Kochsalzagar, der 2% Milchzucker enthält, 9 Tropfen einer gesättigten, wässerigen Chinablaulösung

(Höchst) und 2,5 ccm einer 0,1%igen Malachitgrünlösung (Kristalle extra Höchst). Kolibakterien wie überhaupt alle Säurebildner wachsen auf diesem Agar lebhaft blau, indes ist das Koliwachstum infolge des Zuckerzusatzes etwas weniger gehemmt als auf der ursprünglichen Malachitgrünplatte. Alle Nichtsäure- oder Alkalibildner entwickeln farblose oder gelbliche Kolonien. Der Chinablauagar lässt gegenüber dem Löfflerschen Nutrose-Galle-Malachitagar eine Verbesserung der Züchtungsergebnisse nach Bitter zweifellos erkennen. Auch nach den Erfahrungen von Bongartz (86) hat er sich in der Praxis gut bewährt.

Während alle die bisher genannten Verfahren die kolihemmende Fähigkeit des Malachitgrüns auf einem festen Närboden nutzbar zu machen suchten, ist von anderen Seiten mehrfach die Übertragung des kolihemmenden Prinzipes auch auf flüssige Nährböden angestrebt worden. Die Vorteile eines solchen Verfahrens liegen auf der Hand, indem die Verwendung eines flüssigen Mediums die Verarbeitung grösserer Materialmengen gestattet und auch einzelnen wenigen Typhuskeimen die Möglichkeit sich zu vermehren geben könnte. Schon E. Levy und Gaehtgens (442) berichten über Versuche, Fäzes von Typhuskranken in einer Malachitgrünbouillon zu kultivieren, nahmen aber von einer Empfehlung dieses Verfahrens Abstand, weil es keine Verbesserung gegenüber der Lentz-Tietzschen Methode bedeutete. Auch Peabody und Pratt (588) haben eine Malachitgrünbouillon dargestellt, in der flüssige Fäzes gezüchtet werden können, nach 18—20stündiger Bebrütung wird ein Tropfen auf Drigalskiagar verimpft. Ferner hat E. A. Klein (370) das Löfflersche Verfahren auf flüssige Nährböden übertragen und ausserdem den Zusatz von Gallesalzen, um andere Bakterienarten (Proteus u. a.) auszuschliessen, unter entsprechender Erhöhung des Malachitgrünzusatzes empfohlen; zu 400 ccm Bouillon, die Malachitgrün im Verhältnis 1 : 1500 bis 2500 enthält, werden 5 ccm einer wässerigen Lösung von Natrium taurocholicum zugefügt. Von dieser Bouillon werden nach Bebrütung einige Ösen auf Drigalskiagar übertragen. Schliesslich hatte auch Leuchs (436) feststellen können, dass eine Entwicklung der Typhusbazillen in einer Malachitgrünbouillon zwar stattfindet, aber nur dann, wenn die Anzahl der eingeimpften Typhuskeime nicht unter ein bestimmtes Minimum herabgeht. Jedenfalls berechtigen die bisherigen Erfahrungen nicht zu grösseren Erwartungen von einer Vorkultur der Typhusbazillen in derartigen Malachitgrünlösungen.

Ausser den Malachitgrünpräparaten sind neuerdings eine Reihe anderer Anilinfarbstoffe auf ihre wachstumshemmende Wirksamkeit gegenüber den Darmbakterien untersucht und zur Züchtung der Typhusbazillen empfohlen worden. So hat Conradi (134) in dem Brillantgrün ein

geeignetes Mittel gefunden und in der Kombination mit Pikrinsäure ein Nährmedium hergestellt, das ihm bei der Untersuchung von Typhusfäzes gute Dienste geleistet hat. Die Herstellung des Conradischen Agars erfolgt derart, dass 1½ Liter Agar, der eine Reaktion von 3% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkte hat, einen Zusatz von 10 ccm einer 0,1 %igen, wässerigen Brillantgrünlösung (Kristalle extra rein) und von 10 ccm einer 1 %igen wässerigen Pikrinsäurelösung erhalten. Die beimpften Grünplatten kommen für 18—20 Stunden in den Thermostaten. Mittels 10facher Lupenvergrösserung erkennt man dann die charakteristische hellglänzende, feinkörnige Struktur der Typhuskolonien, während Kolibakterien fast völlig im Wachstum gehemmt werden. Diese Form des Wachstums ist indes nicht spezifisch, sondern kommt auch anderen Bakterienarten zu (Subtilis-, Alkaligenes-, Proteus-Gruppe). Die Erfahrungen, die von anderer Seite mit dem Nährboden Conradis gemacht worden sind, können im allgemeinen als recht günstige bezeichnet werden. Immerhin hat sich bei der Nachprüfung des Nährbodens auch eine Reihe von Nachteilen bemerkbar gemacht. Kypke-Burchhardi (403) bezeichnet als Hauptvorteil die Kolihemmung, als Nachteil die fehlende Farbendifferenzierung. Ebenso betonen den Mangel eines Farbenunterschiedes Prigge (607) sowie Gaehtgens und Brückner (246); letztere konnten eine wesentliche Steigerung der positiven Befunde erzielen, wenn sie den Conradi-Agar nur zur Vorkultur benutzten und von der Abschwemmung auf Endoagar weiter impften. Neumann (561) konnte dem Brillantgrünagar keinen Vorzug vor dem Lackmusmilchzuckeragar einräumen. Nach Rimpau (636) gab der Brillantgrünnährboden in einzelnen Fällen allein positive Resultate, in anderen wieder versagte er. Küster (397) erzielte sogar schlechtere Resultate als mit dem alten Drigalski-Conradischen Agar. Schröder (696) hält den Conradischen Nährboden für den direkten Typhusnachweis wenig geeignet wegen des nicht genügend charakteristischen Wachstumes. Auch Weiskopf (811) konnte nicht über günstige Erfahrungen berichten. Trotz dieser unleugbaren Nachteile muss doch hervorgehoben werden, dass die Züchtungsergebnisse der Mehrzahl der Autoren als recht befriedigende zu bezeichnen sind [Grimm (277), Kathe und Blasius (355), Schumacher (702), Schuster (705), Megele (517), Gaehtgens und Brückner (246), Mc Weeney (513)]. Allerdings geht aus diesen Untersuchungen auch fast übereinstimmend hervor, dass dem Malachitgrün als Kolihemmungsmittel doch der Vorzug zuzukommen scheint.

Ein anderes Mittel, die Kolibakterien im Wachstum zurückzuhalten, hat ferner Werbitzki (814) in dem Chinagrün (Bayer) gefunden. Er konnte feststellen, dass das Chinagrün in bestimmter Konzentration

Kolikeime fast völlig hemmt, Typhusbazillen dagegen nur wenig schädigt. Sein Agar erhält einen Zusatz von 1,4—1,5 % einer 0,2 %igen Chinagrünlösung und eine Reaktion von 1,3 % Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkte. Die beimpften Platten werden nach 24 Stunden abgeschwemmt und von der Suspension wird auf Endoagar übergeimpft. Die Erfahrungen, welche mit dem Werbitzkiagar gemacht worden sind, lauten überwiegend nicht sehr günstig. Nur Mac Weeney (513) und Schröder (696) bezeichnen ihn als besonders geeignet zur Vorkultur, da er eine stärkere Kolihemmung bewirkt und mehr Material bei sicherem Bazillennachweis verarbeiten lässt, als andere kolihemmende Nährsubstrate. Hingegen berichten Gaehtgens und Brückner (246), Schuster (705) und Studte (755) über Ergebnisse, nach denen eine Überlegenheit des Chinagrünagars gegenüber anderen Kulturmedien mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Während die bisher beschriebenen Nährmedien alle die Zurückdrängung der Kolibakterien zum Ziele hatten, glaubt Mandelbaum (489) in der Rosolsäure eine Substanz gefunden zu haben, die das Wachstum sämtlicher Darmbakterien, ausgenommen diejenigen der Typhuskoligruppe und den Bacillus pyozyaneus, mit Sicherheit zurückzuhalten vermag. Für die Fäzesuntersuchung empfiehlt Mandelbaum einen Milchzuckeragar, der 3 % einer 1 %igen alkoholischen Rosolsäurelösung enthält. Auf diesem Nährsubstrat bilden die Kolibakterien gelbe, Typhuskeime hingegen rote Kolonien. Eine Nachprüfung dieses Verfahrens hat bisher nur durch Stahr (737) stattgefunden, der die sehr weitgehende, gelbe Hofbildung der Kolikolonien als erschwerend für das Auffinden der Typhuskeime bezeichnet.

Wie aus den vorstehenden Darlegungen hervorgeht, hat das Bedürfnis nach einem Nährsubstrate, welches das Wachstum der Typhuskeime in elektiver Weise begünstigt, zur Schaffung einer Reihe von neuen Kulturmedien geführt. Wenngleich keines von diesen Verfahren den Anspruch erheben darf, allen Anforderungen gerecht zu werden, so muss andererseits der unverkennbare Fortschritt, den die neuen Methoden gezeitigt haben, doch dankbar begrüsst werden. Ohne Frage sind die Ergebnisse, welche die einzelnen Autoren bei der Nachprüfung erhalten haben, recht ungleichmässig ausgefallen und lassen nicht ohne weiteres einen direkten Vergleich der verschiedenen Methoden untereinander zu. Einmal liegt das an der Verschiedenartigkeit des verarbeiteten Materiales, andererseits kommt aber auch der Untersuchungstechnik eine nicht unwesentliche Bedeutung für den Ausfall der Resultate zu. Vor allem muss, wie schon E. Levy und Gaehtgens (442) betont haben, daran festgehalten werden, dass derartige vergleichende Untersuchungen nicht mit künstlich infiziertem Material ausgeführt werden

dürfen, sondern nur mit Fäzesproben, wie sie unter natürlichen Bedingungen von fiebernden Typhuskranken und Typhusbazillenträgern, also Personen, bei denen wir die Anwesenheit von Typhuskeimen mit Sicherheit voraussetzen können, ausgeschieden werden. Wünschenswert ist es ferner, dass nur das ebengenannte Material berücksichtigt wird, um den direkten Vergleich zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren möglich zu machen. Allerdings werden sich auch bei genauer Beachtung dieser Punkte noch immer beträchtliche Unterschiede geltend machen, was um so erklärlicher ist, da jeder Untersucher die besten Resultate mit demjenigen Verfahren erhalten wird, welches ihm am vertrautesten ist. Immerhin lassen die vorliegenden Untersuchungen doch zweifellos erkennen, dass schon heute eine gewisse Übereinstimmung in dieser Hinsicht erzielt worden ist. Die nachfolgende Tabelle II gibt die Resultate wieder, welche von 10 verschiedenen Autoren bei der vergleichenden Untersuchung über einige neuere Typhusnährböden erhalten worden sind.

Aus dieser Zusammenstellung müssen wir allerdings die Befunde von Schumacher insofern ausmerzen, als sie sich auch auf die Prüfung von nur typhusverdächtigen Proben beziehen und somit mit dem Ergebnis der übrigen Autoren nicht direkt vergleichbar sind. Ebenso werden wir die Feststellungen von Studte, Kathe und Blasius mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilen müssen, weil sie sich von den übrigen durch die auffallend geringe Zahl der positiven Befunde unterscheiden. Die Untersuchungen der übrigen Autoren hingegen geben ein anschauliches Bild einerseits über die Verwendbarkeit derjenigen Nährmedien, welche den direkten Bazillennachweis ermöglichen, andererseits über die Wirksamkeit der kolihemmenden Mittel. Bei Beurteilung der farbstoffdifferenzierenden Nährböden lässt sich angesichts der vorstehenden Resultate nicht ohne weiteres entscheiden, ob dem Endo- oder dem von Drigalski-Conradischen Agar der Vorzug zu erteilen sei. Unter Berücksichtigung der auf Seite 439 aufgeführten Einzelheiten möchten wir allerdings den Endoagar an erster Stelle empfehlen. Ihm gleichwertig und für den direkten Typhusnachweis brauchbar ist der Nährboden von Padlewsky. Eine weitere Verbesserung der Leistungen des Endoagars wird sich durch den Zusatz von Koffein erzielen lassen. Von den kolihemmenden Nährböden hingegen spricht die Mehrzahl der Untersuchungen zugunsten des Malachitgrünverfahrens von Lentz und Tietz. Zwar sind auch eine Reihe von anderen Methoden, insbesondere der Brillantgrünagar von Conradi, entschieden als brauchbar und weiterer Nachprüfungen wert zu bezeichnen, doch stehen sie zunächst hinter dem Malachitgrünverfahren zurück.

Tabelle II.

Untersucher	v. Drigalski Conradi-Agar	Endo-Agar	Coffeinagar von Gaehtgens	Malachitgrünagar von Löffler	Reinblau-Safraninagar Löffler	Malachitgrünagar von Lentz und Tietz	Padlewsky-Agar	Säurefuchsinagar von Kindborg	Reinblauagar von Bitter	Brillantgrünagar von Conradi	Chinagrünagar von Werbitzki	Untersucht wurden
Grimm (277)	36%	—	—	36%	—	60%	48%	24%	—	56%	—	25 Proben von Typhuskranken und Bazillenträgern
Schuhmacher (702)	—	9%	—	—	—	10%	—	—	—	10,8%	—	500 Proben von Kranken, Verdächtigen und Bazillenträgern
Fischer (zitiert nach 246)	—	63%	—	—	—	76%	—	—	—	48%	—	100 Fäzesproben, die sicher Typhusbazillen enthielten
Megele (517)	70%	—	—	33,3%	—	—	79%	—	—	66,6%	—	Proben von Bazillenträgern
Kathe und Blasius (355)	19%	26%	—	—	—	10%	32%	10%	—	29%	—	31 Proben von Typhuskranken
Gaehtgens und Brückner (246)	—	50%	58%	—	—	66%	48%	—	—	59%	53%	100 Proben von Typhuskranken und Bazillenträgern
Weiskopf (811)	41%	—	—	22%	—	—	46%	53%	—	11%	—	176 Proben von Typhuskranken
Bitter (68)	—	—	—	44%	—	—	—	—	50%	—	—	32 Proben von Typhuskranken
Bongartz (86)	—	—	—	—	—	—	—	—	60%	—	—	35 Proben von Typhuskranken
Studte (755)	—	28,6%	20,9%	—	17,4%	—	—	24,3%	—	22,6%	14,7%	115 Proben von Kranken und Verdächtigen

Angesichts dieser Resultate empfiehlt es sich für die praktische Typhusdiagnose, sich nicht mit einer einzigen Methode zu begnügen, sondern mindestens einen farbendifferenzierenden und einen kolihemmenden Nährboden gleichzeitig zu verwenden. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, unter Umständen schon nach 24 Stunden verdächtige Kolonien aufzufinden, und andererseits bei geringer Zahl von Typhuskeimen mittels der Vorkultur einen positiven Befund zu erhalten, wenn der direkte Nachweis misslingen sollte. Schliesslich ermöglicht die gleichzeitige Anwendung mehrerer Verfahren die Verarbeitung einer grösseren Menge von Material, wodurch die Aussichten einer positiven Diagnose wesentlich verbessert werden. Von diesem Gesichtspunkte aus haben Klinger (374), Gaehtgens und Brückner (246), Simon (721) und O. Mayer (509) die Kombination des Endoagars mit dem Malachitgrünverfahren empfohlen. Schröder (696) hält die Verbindung des Endo- mit dem Chinagrünagar für zweckmässig, Schuster (705) die gleichzeitige Verwendung von Brillantgrün- und Safraninreinblauagar. Andere Autoren haben wieder die gleichzeitige Benutzung von drei und sogar von vier Verfahren als wünschenswert bezeichnet. Weiskopf (811) empfiehlt Padlewskyagar, Kindborg- und v. Drigalski-Conradiagar, Schumacher (702) Endoagar, Malachitgrünagar (Lentz und Tietz) und Brillantgrünagar, Kathe und Blasius (355) schliesslich Endoagar, Padlewskyagar, Malachitgrünagar und Brillantgrünagar. Natürlich wird sich eine derartige Häufung von Nährböden, so wünschenswert sie an sich auch ist, nur in kleineren Betrieben durchführen lassen. Für grössere Untersuchungsanstalten genügt nach unserer Ansicht die gleichzeitige Verwendung von zwei Methoden und wir möchten zu diesem Zweck an erster Stelle die Kombination des Endoagars mit dem Malachitgrünverfahren von Lentz und Tietz empfehlen.

Als eine weitere Folge des Ausbaues der Typhuszüchtungsmethoden ist die Vervollkommnung unserer Kenntnis von dem Vorkommen der Typhusbazillen im Körper des Typhuskranken anzusehen. Gerade die Untersuchungen der letzten Jahre haben den Beweis erbracht, dass wir schon in der zweiten Krankheitswoche in über der Hälfte der Fälle mit dem Auftreten der Bazillen in den Darmentleerungen rechnen können, während in der dritten Woche sogar nahezu $^4/_5$ der Kranken Typhusbazillen enthaltende Fäzes ausscheiden. Seltener scheinen wir die Erreger, wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, schon in der ersten Krankheitswoche anzutreffen. Während Gaehtgens und Brückner (246) die Krankheitskeime allerdings in 57% der Fälle zu isolieren vermochten, gelang der Bazillennachweis in der ersten Woche Bitter (68) nur in 11%, Bongartz (86) und Weiskopf (811) hingegen in 25 bzw. in 27%.

Tabelle III.

Untersucher	Zahl der positiven Stuhlbefunde in der:			
	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
Bohne (83)	0 %	23 %	43 %	100 %
Gaehtgens und Brückner (246) .	57 %	53 %	77 %	50 %
Bitter (68)	11,1 %	50 %	88,8 %	50 %
Bongartz (86)	25 %	64,3 %	75 %	55,5%
Weiskopf (811)	27 %	73 %	91 %	71 %

Aus dieser Zusammenstellung geht ohne weiteres hervor, dass unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die meisten Typhuspatienten erst in der zweiten Krankheitswoche in Behandlung kommen, die Stuhluntersuchung auch in diagnostischer und nicht nur in sanitätspolizeilicher Hinsicht von Bedeutung ist. Das muss um so mehr berücksichtigt werden, als die Blutentnahme bei den Patienten häufig auf Schwierigkeiten stösst. Deshalb sollte, wie dieses Gaehtgens und Brückner, Weiskopf und O. Mayer hervorheben, bei allen typhusverdächtigen Erkrankungen die bakteriologische Untersuchung der Fäzes niemals unterlassen werden, zumal es gar nicht selten gelingt, durch den Bazillennachweis im Stuhl die klinische Diagnose zu bestätigen.

b) Nachweis der Typhusbazillen im Blut.

Die Fäzesuntersuchung, deren häufiges Versagen gerade in der ersten Krankheitszeit von jeher von dem Kliniker als überaus störend empfunden wurde, ist in den letzten Jahren nahezu vollkommen von der Blutuntersuchung verdrängt worden. Die Tatsache, dass sich die Typhusbazillen in der ersten Krankheitswoche bei sachgemässer Untersuchung nahezu immer im Blute der Kranken nachweisen lassen, hat heutzutage der Blutkultur unbestritten den ersten Platz unter den bakteriologischen Hilfsmitteln für die Frühdiagnose des Typhus angewiesen. Dabei muss allerdings betont werden, dass die Blutuntersuchung die auf sie gesetzten Erwartungen nur erfüllen kann, wenn das Blut in hinreichender Menge entnommen und sachgemäss verarbeitet wird. Am zweckmässigsten ist es, das Blut aus der Armvene durch Punktion zu gewinnen und sofort in die dafür bestimmten Nährböden zu übertragen.

Von den älteren Methoden ist die Castellanische (120) auch neuerdings wieder von Epstein empfohlen worden. Epstein (188) erhielt die besten Resultate bei der Züchtung von Typhuskrankenblut in 2%iger Glukosebouillon. Wiens (817) hat sich für die Blutkultur das Dextrose-Peptonwasser als guter Nährboden bewährt, der ausserdem vor Galle den Vorzug hat, Pneumokokken nicht aufzulösen.

Auch die von Schottmüller (693) eingeführten festen Nährböden haben bis in die neueste Zeit Anhänger gefunden und sind verschiedentlich modifiziert worden. Statt des einfachen Agars benutzt Epstein (188) einen 2%igen Glukoseagar, auf dem Typhuskeime charakteristische Kolonien bilden sollen. Meyerstein und Rosenthal (532) versetzten das Blut mit Kochsalz (0,5 g Kochsalz auf 10 ccm Blut), um die Gerinnungsfähigkeit und Bakterizidie auszuschalten, und giessen mit diesem Gemisch Agarplatten.

Diese älteren, ziemlich umständlichen und am Krankenbett schwer zu handhabenden Methoden sind in neuester Zeit nahezu vollständig durch die Blutkultur in Galle verdrängt worden. Es ist das grosse Verdienst von Conradi (132), in der Rindergalle ein Mittel gefunden zu haben, das nach Vermischung mit Krankenblut den in dem Blute enthaltenen Typhusbazillen eine unbeschränkte Entwicklung gestattet. Diese wachstumsbegünstigende Wirkung der Galle beruht auf ihrer Fähigkeit, die Gerinnung des Blutes hintanzuhalten, sowie die bakteriziden Eigenschaften des Blutserums zu neutralisieren. An Stelle der anfangs benutzten einfachen Rindergalle empfiehlt Conradi jetzt einen Zusatz von je 10% Pepton und Glyzerin. Hierbei soll das Pepton den Typhusbazillen bessere Nährbedingungen bieten, während das Glyzerin etwaige saprophytische Keime hemmen soll. Von der Glyzerin-Peptongalle, die nach zweistündiger Sterilisierung im Dampf gebrauchsfertig ist und in sterilen Reagenzröhrchen in den Handel gelangt, werden drei Teile mit einem Teil Venenblut vermischt und nach 16—24-stündiger Bebrütung Spezialplatten angelegt.

Ebenso günstige Resultate wie die Glyzerin-Pepton-Galle hat auch die einfache sterilisierte Rindergalle ergeben, wie sie besonders von Kayser (356) für die Typhuszüchtung aus dem Blut empfohlen wurde. Nach Kayser werden 2,5 ccm Blut in 5 ccm Galle angereichert und nach 24 sowie 48 Stunden grössere Mengen des Gemisches auf Platten ausgestrichen. Die Leistungsfähigkeit der einfachen Gallenanreicherung ist durch die Nachuntersuchung zahlreicher Autoren bestätigt worden [Baumann und Rimpau (41), Blasius (71), Bötticher (82), Buchholz (105), Gaehtgens (245), v. Leliwa und Schuster (419), Marmann (497), Lüdke (471), Neumann (562), Orloff (577), Silberberg (719), Stade (736), Statham (738) und Todd (766)] und hat der Blutkultur unbedingt den ersten Platz unter den bakteriologischen diagnostischen Hilfsmitteln gesichert.

Statt der Galle sind nun auch die gallensauren Salze, das Natrium glycocholicum und das Natrium taurocholicum, die nach den Untersuchungen Meyersteins (531) das wirksame Prinzip der Galle verkörpern, für die Blutuntersuchung empfohlen worden. Von der kri-

stallisierten Galle wird mit Glyzerinwasser eine 30—40%ige Lösung hergestellt und sterilisiert, 4—5 Tropfen davon werden mit 2—3 ccm Blut zusammengebracht und nach etwa 16stündiger Bebrütung in der üblichen Weise weiter behandelt. Recht gute Erfolge mit diesem von Meyerstein angegebenen Verfahren hatte Bohne (83), ebenso fand Botez (91) das Natrium taurocholicum, zu 2,5% der Bouillon oder dem Agar zugesetzt, für die Typhusbazillenzüchtung aus dem Blute brauchbar. Auch eingedickte Ochsengalle, im Verhältnis von 5% zur Nährbouillon gefügt, eignet sich gut für diesen Zweck.

Ferner empfiehlt Dunschmann (177) einen Zusatz von 5% Pepton und 2,5% Natrium taurocholicum zur Nährbouillon. Stefansky (739) hat in Anlehnung an das alte Schottmüllersche Verfahren zu einer Mischung aus gleichen Teilen von Bouillon und Ochsengalle 2% Agar, 1% Pepton und 0,5% Kochsalz zugesetzt; 15 ccm dieses Gemisches werden mit 3 ccm Blut in Petrischalen ausgegossen. Kessler (362) stellte für die bakteriologische Blutuntersuchung eine Leberbouillon her, die sich ihm beim Vergleiche mit anderen Verfahren sehr gut bewährte und nur hinter der Peptonglyzeringalle Conradis zurückstand. Ryttenberg (666) verhinderte die Gerinnung des Blutes durch einen Zusatz von Ammoniumoxalat; 10 ccm Blut werden mit 10 ccm Ammoniumoxalatlösung (1000 ccm Wasser, 2 g Ammoniumoxalat und 6 g Kochsalz) zusammengebracht und wie üblich weiter behandelt. Boni (88) empfiehlt statt dessen eine schwach alkalische Kaliumoxalatbouillon (1000 ccm Bouillon, 2 g oxalsaures Kali), von der 10—12 ccm mit 2—3 ccm steril entnommenen Blutes vermengt werden. Lafforgue (405) mischt 1 ccm Blut mit einem Tropfen einer 20%igen Natriumzitratlösung, zentrifugiert 10 Minuten lang und züchtet den nach Abgiessung der klaren Flüssigkeit übrig gebliebenen Bodensatz in Bouillon. Um die im Blutkuchen eingeschlossenen Typhusbazillen nachweisen zu können, empfiehlt Kirstein (369), die Blutkuchenreste durch Trypsin zu verdauen und dann mit Galle anzureichern. Das Blut wird in eine Mischung von 5 ccm steriler reiner Rindergalle und 0,1—0,2 ccm Trypsinglyzerinlösung gebracht und nach 15—24stündiger Bebrütung auf Agar weiter verimpft.

Auf andere Weise hat Klodnitzky (376) eine Aufschliessung des Blutkuchens und eine Anreicherung der in dem Gerinnsel enthaltenen Typhusbazillen zu erreichen gesucht. Der Zusatz von 4,5 ccm destillierten Wassers zu 0,5 ccm Blut wirkt auf das Blut hämolytisch, während das Blutkörpercheneiweiss den Typhuskeimen die Entwicklung ermöglicht. Diese Methode ist später von Gildemeister (264) nachgeprüft und ihre Brauchbarkeit durchaus bestätigt worden. Cummins und Cumming (148) fanden indes, dass das Verfahren Gildemeisters nur

bei genügender Bakterienzahl verwendbar sei, und geben einer 0,5%igen Lösung von taurocholsaurem Natron in sterilem Wasser für die Blutkultur den Vorzug. Auch Schuster (705) stellte fest, dass die Leistungsfähigkeit des Verfahrens hinter der Gallenanreicherung zurückstehe, und will dasselbe nur im Bedarfsfalle, wenn keine Galle zur Verfügung steht, angewendet wissen.

Zur Anreicherung der Blutkuchen ist zuerst von Fornet (208) die reine Rindergalle unter Nutzbarmachung der hämolytischen Eigenschaften der Galle mit Erfolg verwandt worden. Nicht nur grössere Blutmengen, sondern auch kleinere für die Agglutinationsreaktion eingesandte Blutproben können nach den Fornetschen Angaben mit Erfolg kultiviert werden. Natürlich darf man nicht auf ein so häufiges Gelingen der Züchtung rechnen wie bei der Verarbeitung grosser Blutmengen. Immerhin hat sich die Anreicherung der Blutkuchen als praktisch durchaus brauchbar gezeigt und gar nicht selten ein positives Resultat bei Fällen ergeben, bei denen die Gruber-Widalsche Reaktion negativ ausfiel. Der Wert des Verfahrens ist nahezu von allen Nachuntersuchern bestätigt worden [Baumann und Rimpau (41), Buchholz (105), Gaehtgens (245), Kathe und Blasius (355), Sachs-Müke (669), Schweinburg (709), Stade (736)]. Nach den Angaben Küsters (397) sind für diese Anreicherung nur die sogen. Bluttupferröhrchen nicht geeignet.

Auf die Anreicherung des Blutkuchens völlig verzichtet haben Müller und Gräf (553), die den Blutkuchen ohne weiteres auf Drigalskiagar verrieben. Indes steht dieses Verfahren nach den Beobachtungen von Sachs-Müke (669), Kirstein (369), Baumann und Rimpau (41) sowie Kessler (362) hinter der Anreicherung des Blutkuchens doch wesentlich zurück und sollte darum nur im äussersten Notfalle in Anwendung kommen.

Vorwiegend theoretisches Interesse beanspruchen die Feststellungen von Steffenhagen und Andrejew (740), dass Typhusbazillen im Blutegelorganismus bis zu 30 Tagen haltbar sind. Einen Anspruch auf praktische Verwendung kann das Verfahren wohl kaum erheben.

Die Vervollkommnung der Blutkultur hat uns in ungeahnter Weise Aufschluss über das Vorkommen der Typhusbazillen im Blute der Typhuskranken gegeben. Auch die in den letzten Jahren ausgeführten Untersuchungen haben die zuerst von Kayser (356) gemachte Beobachtung, dass sich die Bazillen in der ersten Krankheitswoche nahezu regelmässig im Blute nachweisen lassen, bestätigt. Besonders wichtig ist diese Tatsache für die Frühdiagnose des Typhus, weil der Bazillennachweis im Blute häufig schon vor dem Auftreten der Widalschen Reaktion gelingt [Kathe und Blasius (355), Baumann und Rim-

pau (41), Schweinburg (709), Hecker und Otto (303), Pachnio und Schuster (579), Klodnitzky (376)]. Mit dem Fortschreiten der Krankheit geht auch der Bazillenbefund im Blut allmählich zurück. In der zweiten Krankheitswoche hält er sich zwar noch auf beträchtlicher Höhe (50—80%), in den späteren Stadien wird er aber immer seltener. Ausnahmen von dieser Regel gehören zu den Seltenheiten; so konnte Ch. Müller (544) die Bazillen einmal noch am 64. Krankheitstage im Blute nachweisen. Lesieur (434) fand sie bei 6 Typhusrekonvaleszenten noch 4—6 Wochen nach der Entfieberung. Ähnliche Beobachtungen liegen von Lüdke (471) vor sowie von Coleman, Warren und Buxton (131).

Auch für die Prognose des Typhus lässt sich scheinbar das Auftreten und die Menge der Krankheitserreger im Blute verwerten. Nach den Beobachtungen von Stühlern (756) ist bei dem Typhus levis die Bakteriämie meist nur wenig ausgesprochen und von kurzer Dauer. Bei mittelschwerem Typhus zählte Stühlern 5—28 Keime in 1 ccm Blut, bei schwerem Typhus 3—30 und bei sehr schwerem Typhus 50—100. Auch nach Lüdke (475) steht die Keimzahl oft im geraden Verhältnis zur Schwere der Erkrankung. Im Gegensatz zu diesen Angaben konnte Epstein (188) keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Blutbefunde feststellen.

In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle pflegt der Typhusbazillus im Blute in Reinkulturen aufzutreten. Das gleichzeitige Eindringen anderer Krankheitserreger in den Organismus gehört zu den Ausnahmen und wird uns weiter unten bei der Besprechung der Mischinfektion zu beschäftigen haben.

Die in früheren Jahren vor der Ausbildung der Blutzüchtung häufig ausgeführte Untersuchung des Roseoleninhaltes und des Milzsaftes ist so gut wie vollkommen verlassen worden. Nur Redtenbacher (623) berichtet noch über gute Ergebnisse der diagnostischen Milzpunktion. Angesichts der Umständlichkeit und der Schwierigkeiten, mit denen eine derartige Untersuchung stets verbunden ist, kann ihre weitere Anwendung auch nicht als wünschenswert erachtet werden, zumal sie durch die Blutkultur vollkommen überholt worden ist.

c) Nachweis und Vorkommen der Typhusbazillen im Harn.

Auf dem Wege der Blutbahn gelangen die Typhusbazillen auch in die Nieren und werden von hier mit dem Harn ausgeschieden. Auch heute noch sind die Ansichten darüber, wie diese Ausscheidung erfolgt, geteilt. Die Mehrzahl der Autoren schliesst sich jedoch der von Wysso-kowicz (833) vertretenen Meinung an, dass die ungeschädigte Niere in der Regel für Bakterien undurchgängig ist. Als Ausgangspunkt der Typhus-

bakteriurie haben die in den Nieren durch die Typhusbazillen verursachten Lymphome zu gelten, die sich zahlreich nur bei schweren Fällen finden. Von hier aus gelangen dann die Typhuskeime in den Harn. Eine Vermehrung in der Harnblase findet nach Fornaca (207) nur gelegentlich statt. Im Gegensatz zu dieser Anschauung ist Rolly (647) auch neuerdings noch der Ansicht, dass auch die gesunde, ungeschädigte Niere beinahe in der Hälfte der Fälle für Bakterien passierbar sei, während Vincenzi (798) diese Möglichkeit nur in Ausnahmefällen gelten lassen will. Der Nachweis der Typhusbazillen im Harn gelingt in der Regel ohne Schwierigkeiten durch einfachen Oberflächenausstrich auf Platten. Begünstigt wird das Auffinden, wenn, wie es gar nicht selten der Fall ist, der Krankheitserreger nahezu in Reinkultur im Urin enthalten ist. Tsuzuki (778) konnte in 1 ccm Harn etwa 30 Millionen Bazillen nachweisen. Für alle Fälle empfiehlt es sich jedoch, grössere Mengen des Harnes zu zentrifugieren und den Bodensatz in der üblichen Weise weiter zu verarbeiten. Nach Caretto (117) lässt sich eine Zunahme spärlicher Typhusbazillen regelmässig im alkalisch gemachten Harn erzielen. Das häufige Vorkommen der Bazillen im Urin ist auch in den letzten Jahren wieder durch eine Reihe weiterer Untersuchungen bestätigt worden [Caretto (117), Tsuzuki (778), Peabody (587), Bitter (68), Bongartz (86)]. Nach den Untersuchungen Peabodys lassen sich die Typhuskeime im Frühstadium der Krankheit in ca. 25% der Fälle im Harn nachweisen. Bitter und Bongartz fanden sie in der zweiten Krankheitswoche in 20% resp. 14%, in der dritten Woche in 37,5% bzw. 28,5%. Wenngleich demnach die Typhusbakteriurie nicht zu den Seltenheiten gehört, so geht aus diesen Feststellungen andererseits doch zweifellos hervor, dass sie in diagnostischer Hinsicht vor allem der Blutzüchtung, aber auch der Stuhluntersuchung nicht im entferntesten gleichzukommen vermag. Hingegen wird man die Urinuntersuchung aus epidemiologischen Gründen niemals vernachlässigen dürfen. Dass die Typhusbazillen auch in den Nieren zu dauernden Schädigungen Veranlassung geben können, zeigt die Beobachtung von v. Lichtenberg (451), der bei einer Frau 10 Jahre nach überstandenem Typhus röntgenologisch einen pyonephrotischen Sack mit einem grossen verzweigten Nierenstein nachweisen konnte; aus dem Stein liessen sich Typhusbazillen in Reinkultur züchten. Meyer und Ahreiner (530) konnten bei einem 16jährigen Mädchen, das wegen Pyonephrose operiert worden war und 10 Jahre vorher einen Abdominaltyphus durchgemacht hatte, im Nierenbeckeninhalt und Harn Typhusbazillen nachweisen; die Gruber-Widalsche Reaktion war bis zur Serumverdünnung 1 : 10000 positiv.

d) Vorkommen der Typhusbazillen in den Respirationsorganen.

Das gelegentliche Vorkommen der Typhusbazillen in den Atmungswegen ist eine seit langer Zeit bekannte Tatsache. Verhältnismässig am häufigsten scheinen sich die Krankheitserreger in der Pleurahöhle zu lokalisieren, wie es auch wieder eine Beobachtung von Blasius (71) beweist. Ein grösseres Interesse beanspruchen die in den letzten Jahren wiederholt ausgeführten Untersuchungen über das Vorkommen der Eberthschen Stäbchen in der Mundhöhle, namentlich in den Gaumengeschwüren bei Angina typhosa. In grösserem Umfange hat Manicatide (490) die Prüfung des Mandel- und Rachensekretes von Typhuskranken durchgeführt und unter 51 Fällen 36 mal = 70% die Infektionserreger züchten können. Auch Novotny (574) berichtet über Fälle von ulzeröser Typhusangina. Ferner konnten Purjesz und Perl (614) bei 17 fiebernden Typhuspatienten die Krankheitserreger auf dem Tonsillenbelag und den Zähnen in über 50% der Fälle nachweisen. Während der Rekonvaleszenz gelang ihnen die Züchtung aus dem Zahnbelag in 50% der Fälle und aus dem Tonsillensekret in 20%. Hingegen vermochte Kathe (354) unter 40 Kranken die Typhusbazillen nur einmal im Tonsillen- und Rachenabstrich nachzuweisen. Gaehtgens (245) fand die Typhuskeime unter 40 Kranken nur dreimal im Tonsillenbelag und keinmal im Zungenabstrich von 34 Kranken. Auch F. und L. Schütz (699) vermochten bei 23 sicheren Typhuspatienten, bei denen ulzerative Pharynxprozesse nicht erkennbar waren, kein einziges Mal Typhusbazillen in dem Tonsillenabstriche nachzuweisen. Das Vorkommen der Typhusbazillen im Rachen- und Zungenbelag scheint demnach nicht zur Regel zu gehören und kann jedenfalls keinen Anspruch auf eine wesentliche diagnostische Bedeutung erheben. Dagegen sind die gelegentlichen Befunde von Typhusbakterien in den Pharynxgeschwüren in epidemiologischer Hinsicht von Wichtigkeit und lassen jedenfalls die peinlichste Mundpflege als unbedingtes Erfordernis einer wirksamen Typhusprophylaxe erscheinen. Auch die sorgfältige Desinfektion des Auswurfes von Typhuskranken muss als dringend geboten gelten. Diese Vorsicht scheint um so notwendiger, als Gaehtgens (245) eine Beobachtung mitteilt, dass die Infektion einer Dienstmagd auf den ihr verbotenen Genuss der von Typhuskranken übrig gelassenen Speisen zurückzuführen war.

e) Vorkommen der Typhusbazillen in den Gallenwegen.

Auf den wichtigen Befund, dass in dem Gallenblaseninhalt von an Typhus gestorbenen Individuen Typhusbazillen sich vorfinden, haben schon seit Jahren, wie aus den früheren Berichten zu entnehmen ist,

zahlreiche Autoren aufmerksam gemacht. Auch die in der letzten Zeit ausgeführten Untersuchungen haben diese Beobachtungen voll und ganz bestätigen können. Offenbar finden die Typhusstäbchen in der Gallenblase sehr günstige Wachstumsbedingungen vor und vermögen sich nun hier unter Umständen sehr lange zu halten, selbst monate- und jahrelang, nachdem die eigentliche Typhuserkrankung abgelaufen ist. Die ursprüngliche Annahme, dass es sich um ein Eindringen der Typhusbazillen vom Darme aus handelt, musste sehr bald der insbesondere von Forster (218) und seinen Mitarbeitern vertretenen Anschauung weichen, dass die Bazillen vom Blute aus durch die Leber mit der Galle ausgeschieden werden und so in die Gallenblase gelangen. Nach Forster stellt die Gallenblase die Hauptwucherungsstätte der Bakterien dar; das relativ häufige Vorkommen von Gallensteinleiden bei Bazillenträgern spricht ferner für ursächliche Beziehungen zwischen der Bazillenwucherung und der Gallensteinbildung. Zugunsten der Forsterschen Ansicht sprechen die Versuche von Bacmeister (29), nach denen die Typhusbazillen, wenn auch im geringeren Grade als Epithelien, den Ausfall von Cholesterin aus filtrierter Galle herbeiführen können. Auch Exner und Heyrovsky (192) fanden, dass die Bakterien der Typhusgruppe die Galle und die gallensauren Salze besonders stark zersetzen und bei ihrem Wachstum in der Galle durch Ausfällung von Cholestearin den Anstoss zur Gallensteinbildung geben können. Demgegenüber machen J. Koch (378) und Chiarolanza (129) auf Grund ihrer mikroskopischen Präparate und ihrer Tierexperimente geltend, dass die primäre Infektion der Galle durch direkte Überwanderung der Bazillen aus den Kapillaren der Gallenblasenwand zustande kommt. Sie wollen jedoch damit nicht leugnen, dass auch durch die Gallensekretion Typhusbazillen in die Gallenblase hineingelangen. Auch E. Blumenthal (74) konnte feststellen, dass Typhusbazillen, die Kaninchen intravenös injiziert worden waren, sich meist, oft schon nach wenigen Minuten, in der Galle bei offenem und unterbundenem Ductus cysticus nachweisen liessen. E. Fraenkel (223) vertritt, und zwar wohl mit Recht, einen vermittelnden Standpunkt. Nach ihm muss der Ursprung der Typhusbazillen in der Galle zum Teil in den Gefässen der Gallenblase, zum Teil in der Lebersekretion gesucht werden. Entzündliche Prozesse der Gallenblase und Wege sind dabei recht selten; in der Ätiologie der Gallensteine spielt jedenfalls vorangegangener Typhus nur eine geringe Rolle. In der Tat wird diese Anschauung durch die neueren Feststellungen von Laubenheimer (409) und Williams (818) bestätigt. Laubenheimer konnte unter 36 Fällen von Gallenblasenempyem nur einmal Typhusbazillen nachweisen, Williams unter 101 Untersuchungen nur zweimal. Von den letzten beiden Fällen hatte der eine 13 Jahre

vorher Typhus durchgemacht, während der andere an Typhus gestorben war. Andererseits konnte Williams bei 13 Fällen von überstandenem Typhus Krankheitserreger in der Galle nicht nachweisen. Auch Windsor (823) fand in 89 Gallenblasen von Leichen keinmal, in 14 Gallenblasen von Operierten dagegen nur zweimal Typhusbazillen. Wenngleich demnach zugegeben werden muss, dass die Typhusinfektion in der Pathogenese der Gallenblasenleiden keine ausschlaggebende Ursache abgibt, so muss andererseits doch noch hervorgehoben werden, dass sich die Typhusbazillen nach überstandenem Typhus relativ häufig in der Gallenblase dauernd festsetzen und hier unter Umständen chronische Entzündungsprozesse nach sich ziehen. Genau dieselben Folgeerscheinungen können sich aber auch nach der Infektion der Gallenblase durch andere Mikroorganismen einstellen.

Über Cholezystitisfälle im Verlauf eines Typhus oder nach demselben haben auch in den letzten Jahren wieder viele Autoren berichtet. By Evelyn (112), Mc Millan (512), Haibe (288), Lavinder (412), Hilgermann (317), Zinsser (836), Schuller (700), Wilson (819), Kamm (353), Bitter (67), Foederl (205), Camac (115)].

Dass Typhusbazillen gelegentlich vielleicht auch zur Steinbildung Anlass geben und sich im Inneren der Steine lange Zeit halten können, haben auch die neuen Untersuchungen wieder bestätigt [Hilgermann (317), Kamm (353), Marmann (497), Messerschmidt (525), Bindseil (65)]. Dass sich das Vorkommen der Typhusbazillen in der Galle auch zu diagnostischen Zwecken verwerten lässt, beweisen die Untersuchungen von Királyfi (366), der beim Abdominaltyphus in der durch ein Ölprobefrühstück erhaltenen Galle Typhusbazillen schon im Frühstadium nachweisen konnte, wenn die Blut- und Fäzesuntersuchung noch negativ ausfiel. Ferner berichten Ernst (189) und Hoke (329), dass sie aus dem Erbrochenen einer Typhuskranken bzw. einer Gallensteinkranken nach überstandenem Typhus die Krankheitserreger züchten konnten.

f) Vorkommen der Typhusbazillen in den übrigen Organen.

Ebenso wie im Darm, in den Nieren und in der Gallenblase, können sich die Typhusbazillen auch in allen übrigen Organen festsetzen und hier zu pathologischen Prozessen Veranlassung geben, d. h. sie treten als Entzündungserreger auf. Für die Möglichkeit, dass die Typhusbazillen auch primär entzündlich wirken können, sprechen die neueren Untersuchungen von Ellis (184), der nach der Injektion von lebenden Typhusbazillen in die Gelenkhöhlen von Kaninchen Eiterung und Läsionen der Kapseln auftreten sah.

Über subkutane und intramuskuläre Eiterungen, die durch Typhusbazillen hervorgerufen wurden, berichten Blasius und Kathe (72), O. Mayer (506) und Marmann (497). Geppert (262) beobachtete ein typhöses Ulcus in der Vagina; Stein (741) züchtete 6 Wochen nach der Genesung aus einem Dekubitalsekret am Kreuzbein Typhusbazillen. Besonders häufig rufen die Typhuserreger Veränderungen im Knochensystem hervor. Fogh (206) berichtet über eine im Anschluss an Typhus entstandene Osteomyelitis, die 23 Jahre anhielt; der Eiter enthielt Typhusbazillen in Reinkultur. Ebenso fand van Bisselick (66) im Abszesseiter einer Periostitis, die 18 Jahre nach überstandenem Typhus aufgetreten war, Typhusbazillen. Ringrose (637) beschreibt einen Fall, der 7 Jahre nach dem Typhus einen wahrscheinlich typhösen Oberschenkelabszess bekam und 10 Jahre darauf an einem intrakraniellen Abszess, dessen Eiter Typhusbazillen in Reinkultur enthielt, erkrankte. In einem anderen Falle beobachtete Ringrose einen typhösen Abszess am unteren Ende des Brustbeines. Über das Auftreten von Periostitis nach überstandenem Typhus berichten ferner Bernert (53) und Sharpless (715). Schliesslich fanden Favre und Bovier (195) im Eiter einer während der Typhuserkrankung entstandenen Perispondylitis ebenfalls Typhusbazillen.

Als seltenere Lokalisation kommt die gelegentliche Verschleppung von Typhuskeimen in die Genitalorgane in Betracht. So berichtet Geppert (262) über das Auftreten einer Orchitis 14 Tage nach der Entfieberung, während Beardsley (43) 4 Typhusfälle, die durch Epididymitis und Orchitis 2—3 Wochen nach der Entfieberung kompliziert wurden, beschreibt. Marchildon (493) beobachtete einen zur Sektion gekommenen Fall mit eitriger Peritonitis, Cystitis, Spermatocystitis purulenta, Deferinitis dextra etc.; aus dem Eiter der Samenbläschen liessen sich Typhusbazillen züchten. In einem zweiten Falle mit akuter eitriger Prostatitis wurden im Prostataeiter ebenfalls Typhuskeime nachgewiesen. Schliesslich haben Galliard und Chaput (253) eine Salpingitis mit Typhusbazillen im Eiter während einer Typhuserkrankung beobachten können.

Besonders häufig sind entzündliche Prozesse der Meningen und des Lumbalkanals im Verlaufe des Abdominaltyphus beschrieben worden. Derartige Fälle von Meningitis mit Bazillenbefund in der Zerebrospinalflüssigkeit beschreiben Southard und Richards (729), Silberberg (718), Schwartz (708), Lyall (480), Harold (298), Lemierre (425), Stühmer (757), David und Speik (152), Lavenson (411), Nieter (571) und G. Wagner (803). Besonderes Interesse beanspruchen diese Fälle insofern, als die Sektion teilweise die für den Typhus charakteristischen Veränderungen (Darmgeschwüre, Milztumor) vermissen liess und als Todes-

ursache eine Meningitis feststellte. Als seltenere Lokalisationen des Typhusbazillus wären ferner Leberabszesse mit Typhusbazillen im Eiter anzuführen, wie sie von Eberts (180) und Jullien (348) beobachtet worden sind. Gáli (252) beobachtete 21 Jahre nach abgelaufenem Typhus einen Strumaabszess, der Typhusbazillen in Reinkultur enthielt und während seines Entstehens zu einem akuten Basedow führte. O. Hess (309) sah bei einer Typhuskranken in der 3. Woche eine Parulis mit Typhusbazillen im Eiter, Carpenter (118) bei einem typhuskranken Knaben eine beiderseitige eitrige Parotitis mit Typhusbazillen und Staphylokokken im Eiter und Foster (221) 3 Wochen nach Typhus eine Dakryozystitis mit den Krankheitserregern im Eiter. Dass die Typhusbazillen auch die Appendix infizieren und zu einer akuten Appendizitis führen können, beweisen schliesslich die Beobachtungen von Hesse (311) und Hoke (328).

VII. Zusammenfassung der Leistungen der bakteriologischen Typhusdiagnostik und ihre Ergänzung durch die Immunitätsreaktionen.

a) Agglutination.

Wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, können sich die Typhusbazillen im Verlaufe der Erkrankung an allen Stellen des Organismus ansiedeln und hier auch in der Regel nachgewiesen werden. Der Bazillenbefund wird, soweit es sich um die metastatischen Eiterungen und Entzündungen handelt, nicht von wesentlicher Bedeutung für die Diagnose sein. In letzterer Hinsicht nimmt zweifellos die erste Stelle die Blutkultur ein, sofern die Blutentnahme sachgemäss erfolgt und genügende Mengen Blutes zur Verarbeitung kommen können. Diese Forderung stösst aber in der Praxis oft auf unüberwindbare Schwierigkeiten, so dass wir auf die Ausführung der Stuhl- und Urinuntersuchung gelegentlich allein angewiesen sind. Wiewohl insbesondere die Fäzeszüchtung dank der Vervollkommnung der Methoden und bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Verfahren die klinische Diagnose in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle zu bestätigen vermag, wäre sie doch nicht im entferntesten imstande, die Erwartungen zu erfüllen, die der praktische Arzt an die bakteriologische Diagnostik stellt. Als wertvollstes Hilfsmittel füllen diese Lücke die Immunitätsreaktionen und unter diesen an erster Stelle die Agglutinationsprobe aus. Die Gruber-Widalsche Reaktion hat sich wie kaum ein anderes serologisches Hilfsmittel die Anerkennung und Wertschätzung der weitesten ärztlichen Kreise errungen, wie es auch wieder die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt haben.

Zwar wird man nicht den Standpunkt von Eyff (193) teilen können, der den positiven Ausfall der Agglutination als beweisend für Typhus anspricht. Wie jedes andere Krankheitssymptom kann auch die Gruber-Widalsche Reaktion gelegentlich fehlen oder verspätet auftreten oder, wie es in seltenen Fällen geschieht, schwach ausgeprägt auch bei andersartigen Erkrankungen vorkommen. Auch die Agglutination muss von dem Praktiker kritisch verwertet werden, sie soll ihm nur ein diagnostisches Hilfsmittel sein, in keinem Falle aber sollte der Bakteriologe auf Grund des Ausfalles der Reaktion die klinische Diagnose stellen.

Eine wie grosse Bedeutung die Agglutinationsprobe für die Praxis gewonnen hat, geht aus der Zusammenstellung von Haendel (286) hervor, die über den ersten positiven Befund bei 2192 Typhuserkrankungen berichtet. Es wurde danach die klinische Diagnose bestätigt:

bei	1708	Fällen	= 77,9 %	durch die Agglutination allein,
„	242	„	= 11,1 %	„ Stuhl und Urin allein,
„	34	„	= 1,6 %	„ die Blutkultur allein,
„	113	„	= 5,2 %	„ die Agglutination und Blutkultur,
„	85	„	= 3,9 %	„ die Agglutination, Stuhl und Urin,
„	5	„		„ die Blutkultur, Stuhl und Urin,
„	5	„		„ die Agglutination, Blutkultur, Stuhl und Urin.

Insgesamt wurden also bei der ersten Untersuchung von den obigen Fällen bestätigt durch die Agglutinationsprobe 87,2 %, durch die Untersuchung von Stuhl und Urin 15,4 % und durch die Blutkultur 7,2 %. Wie aus dieser Zusammenstellung ohne weiteres hervorgeht, nimmt die Gruber-Widalsche Reaktion unter den diagnostischen Untersuchungsmethoden zweifellos die hervorragendste Stelle ein; erst in weitem Abstande folgen ihr die Züchtung der Exkrete und die Blutkultur. Über die Bedeutung der letzteren beiden Untersuchungsverfahren gibt allerdings die vorstehende Zusammenstellung kein ganz richtiges Bild. Sowohl die Stuhl- und Urinprüfung, als auch insbesondere die Blutzüchtung erscheinen nach ihr in einem recht wenig günstigen Lichte. Das erklärt sich indes einmal durch die Tatsache, dass das oben zusammengestellte Material bis auf das Jahr 1904 zurückgeht, während die Methoden für die Fäzes- und Blutuntersuchung gerade erst in den letzten Jahren wesentlich vervollkommnet sind. Ferner darf nicht vergessen werden, dass die obigen Ergebnisse der Blutkultur sich zum grössten Teile auf die Anreicherung der Blutkuchenreste, wie sie in der Regel in sehr kleinen Mengen für die Ausführung der Agglutinationsprobe eingesandt werden, stützen. Um den wahren Wert der Blutkultur beurteilen zu können, ist

es aber selbstverständlich erforderlich, dass hinreichende Mengen Blut in sachgemässer Weise verarbeitet werden. Schliesslich wäre zur Erklärung der Stuhl- und Urinbefunde zu bemerken, dass sich die obigen Resultate zum grossen Teile wenigstens auf die einfache Oberflächenaussaat der Proben auf einen farbstoffdifferenzierenden Nährboden stützen; sowohl die Vorkultur auf einem kolihemmenden Nährsubstrat, als auch die Kombination zweier oder mehrerer Züchtungsverfahren, wie sie neuerdings allgemein üblich ist, dürfte wohl nur zum geringsten Teile in Anwendung gekommen sein. Wenn wir demnach auch annehmen dürften, dass die sachgemässe Behandlung von Blut-, Stuhl- und Harnproben uns heutzutage wesentlich günstigere Resultate ergeben wird, so dürfen wir andererseits doch nicht vergessen, dass die Entnahme einer kleinen Blutmenge, wie sie für die Ausführung der Agglutinationsprobe hinreicht, für den praktischen Arzt oft am bequemsten ist und dass demnach die Gruber-Widalsche Reaktion ihre grosse diagnostische Bedeutung nicht einbüssen wird.

Die das Gruber-Widalsche Phänomen bedingenden Agglutinine können als der Ausdruck einer Reaktion des Organismus gegen das Eindringen der Krankheitserreger gelten. Als Bildungsstätten dieser Antikörper kommen nach zahlreichen Untersuchungen, über die bereits früher berichtet worden ist, vor allem die Milz, das Knochenmark und das Lymphdrüsensystem in Betracht. Neuerdings hat sich mit dieser Frage wieder Patrone (585) beschäftigt mit dem Ergebnis, dass das Knochenmark als Entstehungsort der Agglutinine wohl nicht gelten könne. Die Untersuchungen von Melnikowa und Wersilowa (521) zeigten ferner, dass die Entwicklung der Agglutinine bei Zerstörung der Erythrozyten durch Blutgifte stark beeinträchtigt wird. Die Antigene der Agglutinine, die Agglutinogene, lassen sich vor dem Auftreten ihrer Antikörper im Serum nachweisen und unter Umständen auch diagnostisch verwerten. Den ersten derartigen Versuch hatte von Hoesslin (325) gemacht, indem er das Serum einer Typhuspatientin, deren Agglutinationstiter dauernd nicht über 1 : 25 hinausging, 4 Meerschweinchen und einem Kaninchen an verschiedenen Tagen subkutan injizierte. Indes liess sich in keinem Falle trotz wiederholter Untersuchung in den geimpften Tieren gebildetes Agglutinin nachweisen. Hingegen berichtet Gaehtgens (240), dass nach intraperitonealer Injektion von einem filtrierten und auf Sterilität geprüften, nicht agglutinierenden Typhuspatientenserum bei einem Meerschweinchen 10 Tage darauf eine deutliche Agglutination bis 1 : 100 erfolgte. Es war mithin auf diesem indirekten Wege gelungen, das in dem Krankenblute kreisende Agglutinogen nachzuweisen.

Das Auftreten der Agglutinine im Blute pflegt im Durchschnitt

10—14 Tage nach der Ansiedelung der Typhusbazillen im menschlichen Organismus nachweisbar zu sein. Indes lässt sich eine Agglutinationsfähigkeit des Serums in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Fällen schon in der ersten Krankheitswoche nachweisen. Nach einem Bericht von Gaehtgens (238) über 119 Untersuchungen an Typhuskranken war die Agglutinationsprobe positiv:

in der ersten Woche in 74,5%,
„ „ zweiten „ „ 90,1%,
„ „ dritten „ „ 95,3%,
„ „ vierten „ „ 88,9%.

Eine Bestätigung erfahren diese Befunde durch die über ein grosses Material zusammengestellten Zahlen von Haendel (286). Darnach war die Gruber-Widalsche Reaktion positiv in der ersten Woche in 86%, in der zweiten Woche in 88,2%, in der dritten Woche in 92% und in der vierten Woche in 86,1%.

Wie aus diesen Übersichten hervorgeht, kommt die Agglutinationsprobe also auch in der ersten Krankheitswoche in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen als diagnostisches Hilfsmittel in Betracht. Ihre Bedeutung steigt dann mit dem weiteren Fortschreiten des Krankheitsprozesses. Dass die Entwicklung der Agglutinine schon in den ersten Krankheitstagen unter Umständen recht beträchtlich sein kann, darf nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Gaehtgens (240) nicht wundernehmen, der bei Kaninchen schon zwei Tage nach der Impfung mit Typhusbazillen die Agglutinine im Blute auftreten sah. Von der vierten Krankheitswoche ab beginnt der Gehalt des Serums an Agglutininen langsam zu sinken, um allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. Bei Kindern pflegt das Gruber-Widalsche Phänomen nach Alexandrescu (5) etwas später aufzutreten, zwischen der zweiten und dritten Woche. Ausserhalb des Organismus ist die Widerstandsfähigkeit der Agglutinine nach den Beobachtungen von Sachs-Müke (668) recht bedeutend und kann sich bei zweckmässiger Aufbewahrung bei Eisschrank- und Zimmertemperatur wochenlang unverändert halten.

Die Höhe der im Verlaufe des Typhus erlangten Agglutinationsfähigkeit des Blutes wechselt innerhalb weiter Grenzen, kann unter Umständen aber eine sehr bedeutende sein (1 : 10000). Nach Busson, Müller und Rintelen (110) verläuft die Titerkurve im gleichen Sinne wie die Aviditätskurve der Typhusagglutinine und macht meist auch kleine Schwankungen derselben mit. Dem Maximum der Titerkurve entspricht das Maximum der Avidität. Schwere Typhuserkrankungen zeichnen sich meist durch hohe Avidität der Agglutinine aus, die relativ noch lange Zeit nach der Entfieberung bestehen bleibt. Hingegen sollen

nach von Eisler (182) keine Beziehungen zwischen der Agglutinationskraft und Avidität bestehen. In seltenen Fällen ist auch der verspätete Eintritt, ja sogar das dauernde Fehlen der Agglutinine beobachtet worden. Über derartige Erfahrungen haben Maverick (502), Dévé (166), v. Hoesslin (325), Alexandrescu (5) und Thies (764) berichtet. Ebenso störend kann sich unter Umständen eine Hemmung der Agglutination in den stärkeren Serumkonzentrationen bemerkbar machen. Nach Streng (754) hängt diese Hemmung vom Alexin ab, da inaktives Typhusimmunserum seine Agglutininwirkung nach Zusatz von frischem Meerschweinchenserum verliert, während inaktives Meerschweinchenserum wirkungslos bleibt.

Auch über das Temperaturoptimum und die Zeitdauer, die für das Zustandekommen der Agglutination am günstigsten sind, liegt eine Reihe von neueren Beobachtungen vor. Nach Venema (787) ist die Brut-temperatur von 37° höheren Wärmegraden (55—65°) bei der mikroskopischen Reaktion überlegen. Konrich (381) hingegen bezeichnet den Einfluss der Zeit auf die Agglutination als weit wichtiger gegenüber dem der Temperatur. Besonders ist das der Fall bei Normalseris; bei Immunseris steigt der Einfluss der Temperatur etwas, kommt aber dem der Zeit nicht gleich. Die Beobachtung wechselt für die einzelnen Sera und ist für höherwertige Sera kürzer. Für die einzelnen Bakterienarten gibt es ein Temperaturoptimum, das sich besonders deutlich bei der heterologen Agglutination durch Immunserum zeigt. Daher ist es ratsam, verschiedene Temperaturen zur Feststellung des Umfanges der Gruppenagglutination anzuwenden. Bei Erkrankten ist die Agglutination im allgemeinen nach ziemlich kurzer Zeit beendet. Eine Nachagglutination kommt selten vor, wie Dennemark (163) feststellen und P. Th. Müller (549) bestätigen konnte, und zwar meist nur am Anfange der Krankheit, wenn der Serumtiter noch nicht sehr hoch ist. Bei Gesunden dagegen tritt die Agglutination nur langsam ein, weil diese nach P. Th. Müller weniger avide Agglutinine produzieren als die Kranken. Im allgemeinen pflegt die Agglutination nach ca. 2 Stunden bei 37° C beendet zu sein. Bei negativer Reaktion sollte man es indes niemals unterlassen, die Proben auch nach 24 Stunden anzusehen. Unter Umständen kann nämlich noch eine späte Reaktion auftreten, wie es Hoefer und Schiemann (324) beobachteten und wie es Verfasser bestätigen konnte.

Die Technik der Agglutinationsreaktion darf nach den früheren Berichten als bekannt vorausgesetzt werden. Hervorgehoben sei nur, dass es sich immer empfiehlt, alle Sera in verschiedenen Verdünnungen gleichzeitig gegenüber Typhus- und Paratyphusbazillen zu prüfen. Als allgemein anerkannte Forderung kann heute die der makroskopischen Untersuchung

gelten. Eine besondere Modifikation des allgemein üblichen Verfahrens stellt die Wrightsche Methode der makroskopischen Agglutination dar, wie sie von Beyer (62) beschrieben worden ist. Wright zieht alle Verdünnungen, die mit Bakterien vermischt worden sind, getrennt durch Luftblasen in einem Kapillarröhrchen auf; bei positivem Ausfall sinken die Bakterien als Flocken nieder. Marks (494) empfiehlt einen Glasklotz mit 6 Vertiefungen für die Serumverdünnungen von 1 : 20 bis 1 : 320; darüber befindet sich ein an einem Stativ führbares Agglutinoskop, bestehend aus Lupe und Planspiegel. Will man den Ausfall der Reaktion aus diagnostischen und epidemiologischen Gründen beschleunigen, so ermöglicht das von Gaehtgens (239) angegebene Verfahren die Diagnose schon nach 10 Minuten. Die mit den Serumverdünnungen und mit Bakterien beschickten Röhrchen, deren Kuppe abgerundet sein muss, werden 10 Minuten lang zentrifugiert und dann von unten her betrachtet. In den positiven Proben hat sich alsdann aus den zu Boden geschleuderten agglutinierten Bakterien ein mehr oder weniger umfangreicher Bodensatz gebildet, der besonders bei hochwertigen Seris von zahlreichen punktförmigen Präzipitaten umgeben ist. Nach mehrmaligem Schütteln bleiben in der Flüssigkeit Häufchen deutlich erkennbar. In dem Kontrollröhrchen und in allen negativen Proben hingegen ist ein scharf umschriebener Bodensatz ohne Präzipitate entstanden; nach mehrmaligem Schütteln erscheint die Flüssigkeit gleichmässig getrübt. Zur bequemeren Ausführung und Sichtbarmachung der Agglutination sind von Woithe (824) ein Agglutinoskop, das die Bodensätze im Spiegelbild mühelos erkennen lässt, und von Messerschmidt (523) ein 8 Gläschen fassendes Zentrifugengestell konstruiert worden.

Für die Ausführung der Agglutination eignen sich am besten lebende 24stündige Kulturen. An Stelle der lebenden Bazillen sind auch neuerdings wieder von zahlreichen Autoren abgetötete Bakterien empfohlen worden, von denen weitere Verbreitung insbesondere das Fickersche Diagnostikum gefunden hat. Eine Vergleichsprüfung der Agglutinierbarkeit des letzteren mit den durch 5%ige Karbolsäure nach zwei Wochen abgetöteten Typhusbazillen ergab indes nach den Untersuchungen von v. Stenitzer (742), dass die einzelnen im Handel befindlichen Präparate Fickers in ihrer Wirkung sehr differierten, manche sogar völlig im Stich liessen. Tribondeau (770) empfiehlt als Typhusdiagnostikum formolisierte Typhusbazillen in sterilen zugeschmolzenen Röhrchen. Sievert (717) schwemmt Typhusagarkulturen mit Kochsalzlösung auf und vermischt sie mit 1% Formalinlösung derart, dass in 1 ccm Aufschwemmung 2 mgr Bazillen enthalten sind. Gillman (265) benutzt 24stündige Bouillonkulturen, die durch 1% Formalin abgetötet worden sind. Lematte (424) verwertet die bakteri-

zide Wirkung der ultravioletten Strahlen, um ein ungefährliches Diagnostikum für die Agglutination zu erhalten. Hilgermann (314) empfiehlt eine aus sechs verschiedenen, leicht agglutinablen Typhusstämmen hergestellte, formalinisierte Mischbouillon. Diese Mischbouillon (319) soll um 20% bessere Resultate geben als die Verwendung nur eines Stammes, besonders zum Beginn der Krankheit. Indes bietet nach den Erfahrungen von Geisse (261) die Mischbouillon keinen Vorteil für die Typhusdiagnose, sondern soll sogar eine Verwechslung mit anderen, dem Typhus biologisch nahestehenden Krankheitsformen begünstigen.

Die klinische Verwertbarkeit der Gruber-Widalschen Reaktion erfordert ein quantitatives Arbeiten, da es sich gezeigt hat, dass gelegentlich auch bei Gesunden und bei anderen Krankheitsformen geringe Agglutinationswerte vorkommen können. Es empfiehlt sich demnach immer, wie schon oben hervorgehoben wurde, das Serum in weitgehenden Verdünnungen zu untersuchen, um gleichzeitig die Bestimmung der Titergrenze zu ermöglichen. Als massgebende Serumverdünnung, die von dem Kliniker für die Typhusdiagnose verwertet werden darf, kann erfahrungsgemäss die Verdünnung von 1 : 100 angesehen werden, während alle niedrigeren Werte nur als typhusverdächtig gelten und zu einer nochmaligen Blutuntersuchung Veranlassung geben sollen. Bei Beobachtung dieser Forderung wird sich die Zahl der Fehldiagnosen, die zeitweise die Agglutination in starken Misskredit gebracht haben, auf ein Minimum verringern lassen. Unter 842 Seris, welche Typhusbazillen einwandfrei agglutinierten, konnten von Gaehtgens (238) 829 als echte Typhussera angesprochen werden und durch den positiven Ausfall der Reaktion die klinische Diagnose bestätigen. Nur bei 13 Patienten = 1,54% liess sich der Typhusverdacht im weiteren Verlauf der Krankheit nicht aufrecht erhalten. Im einzelnen waren vielmehr anzusehen:

3 Fälle als Tuberkulose,
2 „ „ Ikterus,
2 „ „ Cholezystitis,
1 Fall „ fieberhafter Ikterus,
1 „ „ Leberleiden,
1 „ „ Kolisepsis,
3 Fälle „ nicht genauer bezeichnete Fiebererkrankungen.

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, pflegt diese paradoxe Agglutination am häufigsten bei Erkrankungen der Gallenwege aufzutreten, was nach den Arbeiten von Forster und seiner Mitarbeiter über die Beziehungen des Typhus zu den Gallenwegen wenigstens teil-

weise erklärlich wird. Relativ häufig scheint die Agglutination von Typhusbazillen auch bei tuberkulösen Erkrankungen vorzukommen. Ob in diesen Fällen der positiven Agglutination eine Überschwemmung des Organismus durch Typhusbazillen vorausgegangen ist, wie es nach den Beobachtungen von Busse (108) und G. Wagner (803) möglich wäre, muss zunächst dahingestellt bleiben. Das Auftreten der Gruber-Widalschen Reaktion bei Tuberkulösen haben auch andere Forscher bestätigen können. Einen derartigen Fall teilt Markuse (495) mit, während Krencker (389) unter 26 Tuberkulosefällen nicht weniger als 6 mal eine einwandfreie Agglutination von Typhusbazillen feststellen konnte. In zwei Fällen kam die Agglutininbildung erst im Verlaufe der Tuberkulose zustande; die Agglutinationskraft kann später wieder verloren gehen. Auch Roth (656) berichtet über ähnliche Erscheinungen, die er auf eine Mischinfektion mit Typhusbazillen oder auf einen früher überstandenen Typhus zurückführt.

Besonderes Interesse beansprucht ferner die oft hohe Werte erreichende Typhusagglutination bei Gärtnerinfektionen, wie sie auch neuerdings wieder von Liefmann (452), Rimpau (635) und Lebram (413) beschrieben worden sind. Den gleichen Befund bei einer Alkaligenesinfektion machten Hanser und Springer (297). Das Serum der ad exitum gekommenen Patientin, in deren Galle, Drüsen etc. sich der Bacillus faecalis alcaligenes nachweisen liess, agglutinierte Typhus- und Alkaligenesbazillen gleich stark bis zur Verdünnung 1 : 200. Möglicherweise hatte die Kranke früher einen ambulanten Typhus durchgemacht.

Besonders häufig scheint eine Agglutination der Typhusbazillen auch bei Personen vorzukommen, die an Maltafieber erkrankt sind [Lagriffoul, Arnal und Roger (406), Neri, Antico und Spigai (558)]. Auch bei Genickstarre wurde dasselbe Phänomen häufiger beobachtet. Nach den Angaben von Wilson (820) agglutinierten von 21 Meningitiskrankenseris 7 die Typhusbazillen bis zu 1 : 400. Auch Becker und Ruhland (45) fanden bei einem Falle von Meningitis epidemica Typhusagglutination bei 1 : 100. Wilson (820) fand ferner unter 31 Fällen von Flecktyphus den Widal 18 mal positiv bis 1 : 200. Nach den Erfahrungen an Leichenseris von Loele (462) findet sich der höchste Prozentsatz solcher paradoxer Typhusagglutinationen bei Tumoren (ca. 35%), dann folgen phlegmonöse Prozesse; der höchste Wert von 1 : 40 wurde von ihm bei einem Falle von Magenkrebs festgestellt.

Ein weiterer Einwand gegen die Spezifizität der Reaktion gründet sich auf die Beobachtung, dass das Serum von Typhuskranken oft in erheblichen Verdünnungen auch auf andere Bakterienarten als den

Typhusbazillus agglutinierend zu wirken vermag. Dieses als Mitagglutination bezeichnete Phänomen kann in so bedeutendem Masse auftreten, dass die Entscheidung, welchem Mikroben die Infektion zuzuschreiben sei, nahezu unmöglich wird. Besonders ausgeprägt tritt diese Beeinflussung gegenüber Gärtnerbazillen in die Erscheinung, wie es auch neuerdings wieder von Rimpau (635) und Rehberg (624) beobachtet werden konnte. Auch Koli- und koliähnliche Bakterien werden durch Typhuskrankenserum nach den Erfahrungen von Conradi (135), Lentz (429), E. Müller (546) und Wilson (821) gelegentlich nicht unerheblich mitagglutiniert. Ferner berichten Schroeter und Gutjahr (698) sowie Gaehtgens (244) über die gleiche Erscheinung gegenüber frischen Ruhrbakterien vom Typus Y. Ganz besonders störend macht sich aber die Mitagglutination gegenüber Paratyphusbazillen vom Typus B, besonders am Anfange der Erkrankung, bemerkbar, so dass nach den Erfahrungen von Grimm (278) die Differentialdiagnose zwischen Typhus und Paratyphus durch die einmalige Agglutination oft nicht möglich ist. Thies (764) beobachtete sogar im Blutserum eines Typhuskranken, dessen Fäzes Typhusbazillen enthielten, lediglich eine Agglutination der Paratyphusbazillen. Auch die Immunisierungsversuche an Meerschweinchen von Gross (280) bestätigten, dass der Stamm, gegen den immunisiert worden war, manchmal nicht oder nur wenig höher als eine der verwandten Bakterienarten agglutiniert wird. Im Gegensatze hierzu ist Schultz (701) der Ansicht, dass die Widalsche Reaktion meist ein eindeutiges Ergebnis liefert. Unter 163 hohen Typhusagglutinationen fand er 6 hohe, 14 mittelstarke und 19 niedrige Paratyphusmitagglutinationen. Unter 115 mittelstarken Typhusagglutinationen wurden 2 mittelstarke und 18 niedrige Paratyphusmitagglutinationen festgestellt. Die Mitagglutination der Paratyphusbakterien wurde unter 305 Typhusagglutinationen völlig bei 80,3% vermisst.

Die hohe Mitbeeinflussung einer anderen Bakterienart durch das Typhuspatientenserum kann gelegentlich auch durch eine Mischinfektion verursacht worden sein; in anderen Fällen wieder wird man sie als den Ausdruck einer Verwandtschaftsreaktion zu betrachten haben. Um den Schwierigkeiten, welche die Mitbeeinflussung von anderen Bakterien hervorrufen kann, zu begegnen, ist vor allem die Austitrierung des Serums empfohlen worden, d. h. die Bestimmung des Grenztiters für die in Frage kommenden Bakterienarten. Meist wird es schon auf diese Weise gelingen, zu einer richtigen Diagnose zu kommen, indem der Krankheitserreger von dem Serum am stärksten und in den höchsten Verdünnungen beeinflusst werden wird. Immerhin lässt einen dieses Verfahren gelegentlich doch auch im Stiche. Nach Rehberg (624) werden durch die Austitrierung ca. 6—10 % der Fälle nicht entschieden. Ein weiteres

Hilfsmittel für die Differentialdiagnose liefert die Beobachtung, dass die Paratyphusagglutination im Hauptagglutinin zeitlich schneller verläuft als im Nebenagglutinin. Ferner spricht eine hohe Mitagglutination von Gärtnerbazillen entschieden zugunsten einer Typhusinfektion. Schliesslich hat als wichtigstes Differenzierungsmittel der Absorptionsversuch nach Castellani zu gelten. Nach den Erfahrungen von d'Amato (12) ermöglicht die Absorptionsmethode, bei typhösen Infektionen mit genügender Sicherheit den wirklichen Erreger oder das Vorhandensein einer Mischinfektion festzustellen. Auch Lebram (413) konnte bei hoher Beeinflussung von Typhus- und Gärtnerbazillen durch die heterologen Sera durch den Castellanischen Versuch den spezifischen Bazillus nachweisen. Schliesslich konnte Nègre (555) bei 3 Fällen, deren Serum Typhusbazillen und Maltakokken gleichzeitig hoch agglutinierte, durch die Absorption und Komplementbindung zeigen, dass es sich um spezifische Agglutinine und nicht um Koagglutinine handelte, mithin also an eine Mischinfektion oder ein Überstehen der einen Krankheit kurz vorher zu denken war. Im Gegensatz zu den genannten Autoren hält Rehberg (624) die Absorptionsmethode für praktisch wenig brauchbar.

Hauptsächlich finden sich die Typhusagglutinine im Blutserum der Kranken vor. Daneben sind sie aber auch vor allem im Kolostrum und in der Milch typhusimmuner Frauen und Tiere nachgewiesen worden. So beobachteten Bamberg und Brugsch (34) im Serum und in der Milch einer Typhuskranken, die geboren hatte, einen hohen Agglutinationstiter, während die Agglutinine im Serum des Kindes dauernd vermisst wurden. Ebensowenig konnte Gaehtgens (241) im Blutserum eines 4 Monate alten Fötus Agglutinine feststellen, obwohl bei der Mutter die Widalsche Reaktion stark positiv ausfiel. In beiden Fällen hatte also ein Übergang der Agglutinine durch die Plazenta hindurch nicht stattgefunden. Der Nachweis der Agglutinine im Harn Typhuskranker gelingt nach den Erfahrungen von Chiray und Sartory (130) niemals, nach den Angaben von Malan (482) nur selten. Hingegen konnten Brandeis und Mongour (92) in der Zerebrospinalflüssigkeit einer Typhuskranken reichlich Agglutinine feststellen.

Eine prognostische Bedeutung wird man der Agglutinationsprobe auch heute noch wohl kaum beimessen können, wiewohl Ch. Müller (544) die Stärke und den zeitlichen Eintritt der Reaktion in dieser Hinsicht für nicht unwichtig hält. Nach Lüdke und Sturm (476) geben höhere Agglutinationswerte eine günstige Prognose. Jedenfalls müssen darüber noch weitere Erfahrungen gsammelt werden.

b) Fadenreaktion.

Schon im Jahre 1898 hatte Pfaundler, von den Untersuchungen anderer Autoren ausgehend, die Beobachtung gemacht, dass bei fieberhaften Koli- und Proteusbazillosen von Kindern die Infektionserreger in einer mit dem Patientenserum vermischten Bouillon in Form von Ketten und netzförmigen Verbänden wuchsen. Er legte diesem als Fadenreaktion bezeichneten Phänomen eine spezifische Bedeutung bei und hielt es für den Ausdruck einer im Organismus unter dem Einfluss der Körperflüssigkeiten eingetretenen Individualisierung des Bakterienstammes. Anknüpfend an diese weiter praktisch nicht verwerteten Beobachtungen verfolgte Mandelbaum (486) das Wachstum vereinzelter Typhusbazillen in Bouillon, der einige Tropfen eines hochwertigen Immunserums zugesetzt waren, in den ersten Stunden bei Bruttemperatur. Es zeigte sich, dass nach 3—4 stündigem Wachstum die Bazillen zu langen, häufig zu Knäueln verschlungenen Ketten ausgewachsen waren; bewegliche einzelne Stäbchen liessen sich nicht finden. Die gleiche Erscheinung beobachtete Mandelbaum, wenn er statt des Immunserums das Blut von einem Typhuspatienten benutzte. Stammte das Serum hingegen von einer andersartigen Erkrankung, so blieben die Typhusbazillen einzeln und beweglich. Eine vollkommen positive Reaktion ergab auch die Prüfung des Serums eines Typhusbazillenträgers. Es hatte sich demnach gezeigt, dass Immun-, Mit- und Normalagglutinine, nach diesem Verfahren untersucht, nicht gleichwertig sind, selbst wenn nach der Gruberschen Agglutination ihr Endtiter derselbe ist.

Bei einer Nachprüfung der Mandelbaumschen Angaben kam Belonovski (49) auf Grund von Untersuchungen, die er mit 6 Typhuskrankenseris ausführte, zu dem Schluss, dass das Verfahren wenig zuverlässig sei. Hingegen stellten Gaehtgens und Kamm (247) fest, dass die komplett positive Fadenreaktion mit Häufchen, Ketten und unbeweglichen Einzelstäbchen sich nur bei Typhuskranken in 60 % finde. Sie ist differentialdiagnostisch von hohem Wert, für die Frühdiagnose aber nicht geeignet, da sie erst in späteren Krankheitsstadien mit hohem Agglutiningehalt auftritt. Für die Ermittlung von Bazillenträgern ist sie wenig brauchbar, da sie nur bei starker Agglutinationskraft des Blutes in ca. 50 % der Fälle komplett vorhanden ist. Bei Gesunden und andersartigen Erkrankungen fällt sie negativ aus oder inkomplett, d. h. mit Eigenbewegung der Einzelstäbchen. Einen Vorteil gegenüber der Agglutinationsprobe besitzt sie nicht.

Ferner konnte Kessler (361) unter gleichzeitiger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse keine Trennung zwischen bestehendem und überstandenem Typhus feststellen. Von 4 tuberkulösen

Seris ergab eines eine positive Gruber-Widalsche Reaktion, keines hingegen eine positive Fadenreaktion. Kessler kann demnach ihre Anwendung neben der Agglutinationsprobe empfehlen. Nach Ast (26) ist die Fadenreaktion empfindlicher als die Widalsche Probe und tritt bei Typhuskranken und Bazillenträgern stets regelmässig und in hohen Verdünnungen ein, selbst dann, wenn der Widal versagt. Bei Gesunden fanden sich alle Abstufungen vom Fehlen jeglicher Faden- und Haufenbildung bis zum ersten Auftreten von kleinen, teils gut, teils schwer beweglichen Haufen und von Faden- und Knäuelbildung mit noch lebhafter Einzelbewegung bis zur kompletten Reaktion mit Unbeweglichkeit.

Nach den Erfahrungen von Dennemark (165) fiel die Agglutinationsprobe bei der Untersuchung von 45 Seris abgelaufener Typhusfälle in 95,5 % der Falle positiv aus, die Fadenreaktion hingegen nur in 73,4 %. Über die Beziehungen der Beweglichkeit und Unbeweglichkeit der Einzelbakterien und Ketten einerseits, sowie der Kettenbildung andererseits zueinander, konnte keine Gesetzmässigkeit festgestellt werden. In 4,4 % der Proben blieb infolge der Serumbakterizidie das Wachstum völlig aus. Demnach ist die Widalsche Reaktion bei der Feststellung abgelaufener Typhusfälle zuverlässiger als die Fadenreaktion.

Im Gegensatz zu diesen zurückhaltenden Urteilen hat sich eine Reihe von anderen Autoren sehr günstig über die Fadenreaktion geäussert. Tschernorutzky (775), Soweiko (730), Maslow (496), Levi und Sabatini (439) sowie Bukowskaja (106) empfehlen das Mandelbaumsche Verfahren als technisch einfacher und anscheinend empfindlicher gegenüber der Widalschen Reaktion. Nur Soweiko weist darauf hin, dass die Deutung der mikroskopischen Bilder nicht immer einfach ist, und Bukowskaja betont, dass die Methode sich für die Frühdiagnose des Typhus nicht eignet.

Zusammenfassend lässt sich über die vorstehenden Untersuchungen sagen, dass dem Mandelbaumschen Verfahren ein theoretisches Interesse nicht abzusprechen und seine Anwendung neben der Agglutinationsprobe zu empfehlen ist. Ein Vorteil gegenüber der Gruber-Widalschen Reaktion kann der Fadenreaktion hingegen auf Grund der bisherigen Erfahrungen nicht zugesprochen werden.

c) Konglutination.

Bordet und Gay hatten im Jahre 1906 die Konglutination entdeckt, die darauf beruht, dass sensibilisierte Blutkörperchen bei Gegenwart von Komplement durch inaktiviertes Rinderserum zu charakteristischen Klümpchen ausgeflockt werden. Streng (753) konnte die Richtigkeit dieser Angaben auch für sensibilisierte Bakterien bestätigen

und zeigen, dass die Sera von zwei Typhuskranken im Gegensatz zu zwei Gesunden eine positive Konglutinationsreaktion gaben. Auch von Luger (478) wurden auf diese Art in zwei Typhuskrankenseris spezifische Antikörper nachgewiesen. Eine Prüfung des Verfahrens in grösserem Massstabe ist bisher noch nicht erfolgt, so dass sich über seine praktische Brauchbarkeit zurzeit noch nichts aussagen lässt.

d) Präzipitation.

Neben dem Agglutinin sind auch die Präzipitine und ihre Antigene, die wir nach den Untersuchungen von Gaehtgens (240) wegen ihres zeitlich früheren Auftretens im Organismus nicht ohne weiteres mit den Agglutininen identifizieren dürfen, für die Typhusdiagnose praktisch verwertet worden. Schon im Jahre 1906 hatte Fornet (209) nachweisen können, dass das präzipitinogenhaltige Serum eines Typhuskranken im Frühstadium zusammen mit Typhusimmunserum ein Präzipitat ergibt. Die Probe fiel zu einer Zeit positiv aus, wo die Agglutination und Bakterizidie noch fehlten, während Kontrolluntersuchungen mit Normal- und anderen Krankenseris stets ein negatives Resultat ergaben. Diese bereits in früheren Jahren von anderen Autoren prinzipiell bestätigten Angaben konnte Gaehtgens (240) auf indirektem Wege weiter stützen, indem er das Serum eines typhusinfizierten Tieres 8 Stunden nach der Impfung entnahm und in sterilem Zustande einem zweiten normalen Tiere injizierte. Im Blute des letzteren liess sich nach etwa 10 Tagen eine reichliche Präzipitinbildung feststellen. Praktisch hat der Präzipitinogennachweis, wie überhaupt die Präzipitatreaktion, eine grössere Bedeutung für die Typhusdiagnose nicht erlangt. Einmal liegt das an der recht diffizilen Technik, die ein Arbeiten mit absolut klaren Flüssigkeiten erfordert, was insbesondere beim Krankenserum nicht immer ohne weiteres zu ermöglichen ist. Andererseits hat sich die Blutkultur für die Typhusfrühdiagnose in so hohem Masse bewährt, dass ihr gegenüber andere Verfahren haben zurücktreten müssen.

e) Bakterizidie.

Eine zeitweise nicht unerhebliche Verwertung für diagnostische Zwecke hat auch die Bakterizidie gefunden, d. h. die Fähigkeit des Serums, Typhusbazillen in der Meerschweinchenbauchhöhle aufzulösen (Pfeiffersсher Versuch). Insbesondere in den ersten Jahren nach ihrer Entdeckung ist diese Reaktion Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen und sind viele Versuche gemacht worden, wie aus den früheren Berichten zu entnehmen ist, das Verfahren für praktische Zwecke auszubauen. In den letzten Jahren indes ist die Reaktion vor-

nehmlich wohl infolge der Vervollkommnung der Typhusbazillenzüchtung mehr in den Hintergrund getreten. Hauptsächlich gilt das für den Pfeifferschen Versuch in vivo, der sowohl eine grössere Übung voraussetzt, als auch einen erheblichen Verbrauch an Tiermaterial erfordert. Aber auch die Reagenzglasmethode, die besonders von Stern und Korte (745) eine zweckmässige Ausbildung erfahren hatte, ist für die praktische bakteriologische Typhusdiagnose mehr und mehr entbehrlich geworden. Nur Marmann (493) empfiehlt sie noch für solche Fälle, bei denen ein negativer oder zweifelhafter Ausfall der Agglutinationsprobe eine eindeutige Diagnose unmöglich macht.

f) Phagozytose.

Die Fähigkeit des Immunserums, die Bakterien derart zu beeinflussen, dass sie von den Leukozyten in verstärktem Masse aufgenommen werden, hat auch neuerdings wieder zu zahlreichen Untersuchungen Veranlassung gegeben und ist verschiedentlich auch für die Typhusdiagnostik nutzbar gemacht worden. Die Stoffe, auf denen diese Eigenschaft des Serums beruht, wurden von Wright als Opsonine bezeichnet, von Neufeld (559) und seinen Mitarbeitern als Bakteriotropine. Wie weit die Opsonine und die Tropine miteinander zu identifizieren sind, ist auch heute noch eine nicht völlig geklärte Streitfrage. Nach Fornet und Porter (217) besteht zwischen Normal- und Immunopsonin nur ein quantitativer, nicht aber ein qualitativer Unterschied, so dass sich ein besonderer Name für die Normalopsonine erübrigt. Neufeld und zahlreiche andere Autoren hingegen wollen die thermostabilen Bakteriotropine vollständig von den Opsoninen getrennt wissen. Eines lässt sich auf Grund ausgedehnter Untersuchungen [Schottmüller und Much (694), Fornet und Porter (217), Müller, Gaehtgens und Aoki (548)] schon heute mit Sicherheit sagen, dass die die Phagozytose befördernden Substanzen des Immunserums mit Sicherheit von den Agglutininen, Präzipitinen und Bakteriolysinen zu trennen sind. Auch Kolmer (379) konnte diese Beobachtung bestätigen und feststellen, dass beim Typhusserum keine Beziehung zwischen dem Gehalt an Agglutininen, Opsoninen und Bakteriolysinen einerseits und den komplementbindenden Antikörpern andererseits besteht. Eine gewisse Beziehung fand er nur zwischen dem Gehalt an Opsonin und Bakteriolysin. Eingehende Untersuchungen über die Wirkung des Komplementes auf die Tropine des Typhusimmunserums führten Ledingham und Dean (417) aus. Nach ihren Erfahrungen bewirkt Mittelstück allein keine Änderung oder eine Abnahme der opsonischen Kraft des Tropins, während Endstück allein die Wirkung erheblich vergrössert. Mittelstück

und Endstück zusammen haben einen komplementartigen Effekt, aber nur dann, wenn das Mittelstück wenig oder gar nicht hemmend auf das Tropin wirkt. Auch die negative Phase, d. h. das unmittelbar auf die Impfung folgende Stadium, in dem die phagozytären Kräfte des Serums deutlich vermindert sind, ist neuerdings wiederholt untersucht worden. De Gasperi (259) fand bei jungen Kaninchen nach subkutaner Injektion von Typhusvakzine konstant eine negative Phase von 2–4 Tagen Dauer, der eine rapide und beträchtliche Vermehrung der Opsonine folgt. Nach der zweiten und dritten Impfung fällt die negative Phase schwächer und kürzer aus. Der Grad des opsonischen Vermögens scheint dem Grade der Immunität zu entsprechen. Auch Hewlett (312) stellte das Auftreten einer negativen Phase nach der Impfung fest. Die Abnahme der opsonischen Kräfte fiel weniger deutlich aus nach der Impfung mit Bakterienextrakten, die nach den Angaben von Macfadyen bereitet worden waren, als nach der Behandlung mit Wrights Typhusvakzine.

Die Opsonine sind auch in der klinischen Diagnostik vielfach verwertet worden. Die Untersuchung erfordert eine gewisse Übung in dem von Wright ausgearbeiteten Verfahren, wie es ausführlich von Fornet und Porter (217) beschrieben worden ist, und stellt an Geduld und Zeit des Untersuchenden nicht geringe Anforderungen. Eine eigene Methode, die sie zur Bestimmung des opsonischen Index bei Typhus mit Erfolg angewandt haben, geben Achard und Foix (2) an. Der opsonische Index, d. h. das Verhältnis der phagozytären Kraft eines Krankenserums zu der eines Normalserums, ist beim Typhus in der Rekonvaleszenz stark erhöht [Böhme (78)]. Er besitzt nach den Untersuchungen von Milhit (535) für die Typhusdiagnose nur einen relativen Wert. Wenn er niedriger als 1,7 ist, so darf er nur mit grösster Reserve verwertet werden; steigt er auf 2,0 bis 2,5, so ist Typhus wahrscheinlich; ist er noch höher, so ist Typhus ziemlich sicher. Ebenso wie für die Untersuchungen des Serums lässt sich die Opsoninreaktion nach den Angaben von Schottmüller und Much (694) auch zweckmässig für die Differenzierung von Typhus- und Paratyphusbazillen verwenden.

Alle diese Untersuchungen haben aber die Erfahrungen der früheren Jahre bestätigt, dass die Phagozytosebestimmung keine einfache Untersuchungsmethode ist, sondern eine erhebliche Übung des Untersuchers voraussetzt und einen nicht geringen Zeitaufwand erfordert. Da überdies auch bei diesem Verfahren sich Fehldiagnosen gelegentlich nicht vermeiden lassen, ist es erklärlich, dass die Opsoninreaktion eine grössere praktische Verwendung bisher nicht gefunden hat.

g) Meiostagminreaktion und Epiphaninreaktion.

Auch auf physikalischem Wege lassen sich die spezifischen Wechselbeziehungen zwischen Antigen und Antikörper veranschaulichen. Die ersten Versuche in dieser Richtung sind von M. Ascoli (24) mit positivem Erfolge angestellt worden. Er fand, dass beim Zusammenbringen von Typhuskrankenserum mit Typhusbazillenextrakt die Oberflächenspannung sinkt, indem eine Vermehrung der mittels eines Traubeschen Stalagmometers gemessenen fallenden Tropfen nach zweistündigem Aufenthalt der Mischung im Brutschrank eintrat. Die Reaktion war genau, empfindlich und spezifisch, d. h. sie trat nur auf, wenn Typhusantigen mit Typhusserum zusammengebracht wurde. Die experimentelle Erzeugung von Meiostagminen konnte Ascoli im Verein mit Izar (25) nicht durchführen, obwohl die hergestellten Sera Typhusbazillen agglutinierten. Die praktische Verwendung der Meiostagminreaktion bei Typhus ist bisher von Izar (350) und Viganò (788) bestätigt worden. Vincenzi (799) fand sie ebenfalls positiv bei einem Typhuspatientenserum, bei einem anderen zwei Monate aufbewahrten Krankenserum hingegen negativ, obwohl die Agglutinationswirkung noch erhalten war. Einen vollkommen ablehnenden Standpunkt nehmen Prinzing (612) und Orloff (577) ein. Ersterer hatte bei der Prüfung von 12 Typhuspatientenseris immer ein negatives Ergebnis zu verzeichnen, letzterer hält das Verfahren für unspezifisch und unzuverlässig.

Die Oberflächenreaktion zwischen Antigenen und Antikörpern, wie sie von Ascoli verwendet worden war, hatte schon vorher Weichardt (808) diagnostisch verwertet. Neuerdings hat er seine Epiphaninreaktion noch durch Hinzufügen eines zweiten, auf der Oberflächenbildung beruhenden Systems, des Schwefelsäure-Baryt-Systems, verfeinert. Die Antigen-Antikörperwirkung äussert sich in einer der kolloidalen entgegengesetzten Weise auf das Oberflächensystem. Man kann so Immunitätsreaktionen durch genau quantitative chemische Verfahren ausdrücken und messen. Am besten untersucht man die Reaktionsbreiten der Antigene, indem man die verschiedenen Verdünnungen nach und nach mit dem unter Umständen auch verschieden verdünnten Antikörper in Wechselwirkung bringt. Man erlangt so für bestimmte Antigene und Antikörper typische Kurvenzeichnungen. Die Kurven der Typhus- und Kolibazillen zeigen nach den Untersuchungen von Schoen (689) in Wechselwirkung mit spezifischem Typhusserum eine durchaus verschiedene Art des Verlaufes, so dass das Verfahren auch zur Unterscheidung dieser Bakterien dienen kann. Wieweit sich die Epiphaninreaktion auch zur diagnostischen Untersuchung von Krankenserum eignet, darüber liegen Erfahrungen zur Zeit nicht vor.

h) Komplementbindung.

Die von Bordet angegebene Komplementbindungsreaktion beruht bekanntlich darauf, dass Antigen beim Zusammentreffen mit dem homologen Antikörper imstande ist, das Komplement zu binden, so dass es in einem später zugefügten hämolytischen System nicht zu einer Auflösung der roten Blutkörperchen kommt. Dieses bereits in früheren Jahren sowohl zur Identifizierung von Bakterienstämmen als auch zur Prüfung von Antiserum benutzte Verfahren hat auch neuerdings wieder eine Reihe von Autoren beschäftigt. Als geeignetes Antigen bewährten sich Altmann und Schultz (11) Typhusbazillen, die in Antiformin aufgelöst worden waren. Bei Benutzung dieser Bazillenextrakte konnte Altmann (10) feststellen, dass die komplementbindenden Antikörper im Blute der Versuchstiere vor den Agglutininen erscheinen und demnach nicht mit diesen zu identifizieren sind. Van Loghem (465) empfahl als Antigen das Fickersche Typhusdiagnostikum, das zu bestimmten von ihm genauer beschriebenen Hemmungskörpern nur eine sehr geringe Affinität hat und deshalb gewissen anderen Bazillensuspensionen vorzuziehen sei. Nach Sanadzé (675) ergaben alle Antityphussera Komplementbindung, die aber nur selten durch Ambozeptoren, meist durch Neutralisation des Komplements bedingt wurde, da das Antityphusserum für sich allein ohne Hinzufügung von Bazillen die Hämolyse verhinderte. Erst durch Erhitzen wurde diese antihämolytische Eigenschaft zerstört.

Ebenso wie Altmann konnten auch Zlatogoroff (837) und Raskin (619) feststellen, dass die Agglutinine und Bakteriolysine mit den komplementablenkenden Stoffen nicht identisch sind. Die Art sowohl des als Antigen dienenden, als auch des die Immunität herbeiführenden Typhusstammes hat nach Raskin auf das Zustandekommen und die quantitative Wertigkeit der Komplementbindungsreaktion einen unverkennbaren Einfluss. Indes ist die Reaktion für praktische Zwecke noch nicht geeignet. Auch Rolly (646), Kentzler und Királyfi (360), Zupnik und Spät (838) messen ihr keine Bedeutung für die Typhusdiagnose bei. Nach Posner (604) ist die Methode nur innerhalb der Gattungsgrenzen spezifisch. Unter sechs Fällen (4 Typhus, 2 Paratyphus) versagte das Verfahren bei zwei älteren, diagnostisch schon geklärten Fällen. Hingegen halten Lüdke (470) sowie Leuchs und Schöne (437) die Reaktion für die Typhusdiagnose am Menschen für verwertbar und ebenso wie die Agglutination relativ spezifisch. Die letztere und die Blutkultur sind aber einfacher und sicherer, die Komplementbindung hingegen manchmal früher auslösbar als die Agglutination. Der positive Ausfall berechtigt zur Diagnose Typhus, der negative spricht nicht gegen Typhus.

Ferner konnte Moses (542) durch die Komplementablenkung unter neun Typhusfällen 6 mal Antikörper und 2 mal Antigen nachweisen. Dean (157) schliesslich berichtet, dass es ihm gelungen sei, mittels der Komplementbindungsreaktion geringe Mengen Typhusbazillen direkt in den Fäzes nachzuweisen. Unter 85 Fällen stand die Reaktion nur 4 mal nicht im Einklang mit dem Ergebnis der Kultur, war aber immer scharf und klar. Die unter Umständen störend wirkenden Gruppenimmunkörper lassen sich aus dem Typhusantiserum durch Absorption mit Paratyphusbazillen in der Kälte entfernen; die Reaktion mit dem Typhusbazillenextrakt wird dadurch nur wenig abgeschwächt. Auch Simnitzky (720) und Tscherkassof (774) konnten im Serum typhusimmunisierter Tiere und Typhuskranker die Gruppenimmunkörper nachweisen. Auch hier blieb die Komplementbindung mit Typhusbazillen positiv nach Absättigung des Serums mit Paratyphus- und Kolibakterien, während die Gruppenreaktion alsdann vermisst wurde.

Zusammenfassend lässt sich auf Grund der vorstehenden Untersuchungen sagen, dass die Komplementbindungsreaktion zwar auch beim Typhuskranken verwertbar ist, eine grössere Bedeutung aber gegenüber der Agglutination und Blutkultur nicht erlangt hat.

i) Anaphylaxie.

Das Phänomen der Überempfindlichkeit gegen Typhusbazillen hat in den letzten Jahren besonders von Kraus (386) und seinen Mitarbeitern eine eingehende Bearbeitung erfahren. Meerschweinchen, die mit kleinen Typhusdosen subkutan vorbehandelt waren, zeigten 20 bis 25 Tage später nach intravenöser Injektion von Typhusextrakt typische anaphylaktische Erscheinungen. Im Verein mit v. Stenizer konnte Kraus (387) dieselben Erscheinungen auch bei vorbehandelten Ziegen hervorrufen. Die Bakterienanaphylaxie ist streng spezifisch und lässt nach den Untersuchungen von Kraus und Amiradžibi (385) eine sichere Trennung der Typhusbazillen von anderen Bakterienarten zu. Diese Angabe steht allerdings in Widerspruch zu den Beobachtungen von Holobut (331), Delanoe (161) und Livierato (458), die eine absolute Spezifität der Anaphylaxieerscheinungen nicht feststellen konnten. Im gleichen Sinne sind Versuche von Fornet (210) ausgefallen, dem es nicht gelang, Meerschweinchen mit den Fäzes von Typhuspatienten und anderen Kranken gegen eine nachfolgende Injektion von Typhusbazillen zu sensibilisieren. Versuche, die Anaphylaxie passiv auf gesunde Tiere zu übertragen und hierdurch die Typhusdiagnose zu sichern, wurden zuerst von Ascoli (23) gemacht, misslangen aber meist aus unerkennbaren Gründen. Auch Delanoe (161) und Livierato (458)

kamen bei ihren Versuchen über die passive Anaphylaxie zu keinen eindeutigen Ergebnissen, während Kraus und Amiradžibi (385) über positive Erfolge in dieser Hinsicht berichten konnten. Zurzeit muss also die Frage nach der Bedeutung der Anaphylaxie für die Typhusdiagnose dahin beantwortet werden, dass sich die Überempfindlichkeit gegen Typhusbazillen mit dem Serum Typhuskranker gelegentlich wohl passiv auf ein Tier übertragen lässt, aber weder Beständigkeit noch absolute Spezifität garantiert.

Kurz erwähnt seien die Versuche von Friedberger und Vallardi (224), denen die Darstellung eines Toxins aus den Typhusbazillen unter der Einwirkung von Komplement gelang. Sie bezeichneten dieses Gift, welches Meerschweinchen unter den typischen Erscheinungen der Anaphylaxie zu töten vermochte, als Anaphylatoxin. Im Gegensatz hierzu konnten Besredka und Stroebel (59) ein gleichartig wirkendes Gift (Peptotoxin) auch aus ungeimpften gewöhnlichen Agarröhrchen herstellen.

Die Erscheinungen der Überempfindlichkeit sind auch am typhusinfizierten Menschen selbst nachweisbar und haben ihren Ausdruck vor allem in der Ophthalmo- und Kutireaktion gefunden.

Ophthalmoreaktion.

Die von Chantemesse (123) eingeführte Ophthalmoreaktion beruht darauf, dass bestimmte Typhusbazillenpräparate nach Einbringung in den Konjunktivalsack von Typhuskranken eine charakteristische und spezifische Entzündung der Bindehaut hervorrufen sollen. Eine Bestätigung fand diese Angabe zunächst durch Beckers (47), der nach Einträufelung von Typhusbazillenextrakt bei Typhuskranken und Rekonvaleszenten fast stets eine positive Reaktion erhielt, während Gesunde und andersartige Kranke meist ohne nennenswertes Ergebnis behandelt wurden. Auch Austrian (28) sah die Reaktion bei Benutzung eines nach besonderer Vorschrift hergestellten Typhusbazillenextraktes schon nach wenigen Stunden auftreten. Ferner berichtet Hamburger (294) über positive Erfolge bei 27 Typhuskranken, während bei 15 andersartigen Erkrankungen die Reaktion immer negativ ausfiel. Nach Malisch (483) spricht die negative Ophthalmoreaktion gegen Typhus, während die positive die Typhusdiagnose unterstützt. Diesen bestätigenden Nachprüfungen steht aber auch eine Reihe von anderslautenden Beobachtungen entgegen. Nach Meroni (522) kann die Ophthalmoreaktion nach 6 Stunden nicht nur bei Typhösen, sondern auch bei andersartig Erkrankten positiv ausfallen. Nach 24 Stunden ist sie aber nur bei Typhuspatienten positiv; ein negatives Ergebnis spricht gegen Typhus. Floyd, Cleaveland und Barker (204) fanden die Reaktion unter 39

Typhusfällen 37mal positiv, während sie bei 24 anderen Krankheitsfällen nur bei Tuberkulösen positiv ausfiel. Die Reaktion verschwindet in der Rekonvaleszenz bald und gibt manchmal früher ein positives Resultat als die Blutkultur und Agglutination. Zu einem völlig ablehnenden Standpunkte gelangen Spät (731), Orszag (578) und Goodall (269). Nach allem lässt sich sagen, dass die Ophthalmoreaktion ebenso wie die im folgenden zu besprechende Kutanreaktion die auf sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt und eine grössere Bedeutung für die praktische Typhusdiagnose jedenfalls nicht erlangt hat.

Kutanreaktion.

In Analogie mit der von v. Pirquet bei Tuberkulösen entdeckten Kutanreaktion hatte zuerst Wolff-Eisner (826) versucht, durch intrakutane Impfung von Typhusbazillenpräparaten bei Typhuskranken eine spezifische Hautreaktion hervorzurufen. Seine zu keinem Ergebnis führenden Versuche wurden von Link (456) fortgesetzt, dem es gelang, nach Verimpfung abgetöteter Typhuskulturen in Hautritzen bei 9 Personen, die früher Typhus durchgemacht hatten, an der Impfstelle Rötung und papulöse Schwellung ohne Fieber zu erzeugen. Die gleichen Erscheinungen beobachtete Link auch bei einzelnen normalen Individuen. Nach Deehan (159) verlief die Kutanreaktion mit sterilisiertem Schüttelextrakt virulenter Typhusbazillen bei 12 Typhuskranken stets positiv, bei 8 Kontrollfällen dagegen negativ. Goodman und Sutter (270) hingegen fanden die Linksche Kutanreaktion unter 7 Typhusfällen nur einmal und ferner bei einem Falle von Pneumonie, der einige Jahre vorher eine typhusähnliche Malaria vorausgegangen war. Floyd und Barker (203) konnten eine positive Reaktion mit selbstbereitetem Bazillenextrakt bei 19 Typhuskranken feststellen. Negativ war das Resultat bei 9 Fällen, zweifelhaft bei zweien. Völlig abgelehnt wurde die Kutanreaktion von Bergmark (52), Spät (731) und von v. Szontagh (761). Wiewohl nach diesen Untersuchungen die Kutanreaktion auf grössere praktische Bedeutung kaum einen Anspruch wird erheben können, so muss doch betont werden, dass alle diese Untersuchungen am Menschen noch nicht als abgeschlossen angesehen werden dürfen, da, wie Fornet (215) mit Recht hervorhebt, der Immunitätsgrad der Patienten nicht immer genügend berücksichtigt wurde. Es ist vielmehr an die Möglichkeit zu denken, dass gelegentlich das Serum der Untersuchten keine Immunkörper, sondern nur die Typhusantigene enthielt. Fornet empfiehlt deshalb mit Recht, nicht nur die Antistoffe, sondern auch die Antigene zu berücksichtigen und die Versuche dementsprechend zu gestalten.

Eine besondere Anwendung hat die Anaphylaxie schliesslich noch

in der neuerdings von Vincent (793) angegebenen Splenodiagnostik gefunden. Nach Vincent ruft die Injektion von Typhusbazillenextrakten oder Autolysaten bei Typhuskranken eine spezifische Vergrösserung der Milz und zuweilen auch der Leber hervor. Diese sogen. Splenodiagnostik vermochte in einigen Fällen die Typhusdiagnose zu sichern, wo die Blutuntersuchungen noch negativ ausfielen. Eine Bestätigung dieser Angaben bleibt abzuwarten.

VIII. Mischinfektionen. Atypische Typhuserkrankungen.

Bei dem Typhus abdominalis handelt es sich in der Regel um eine Infektion des Organismus, die durch das Eberth-Gaffkysche Stäbchen allein verursacht worden ist. Meist wird sich demnach aus dem Krankenblute nur der Typhusbazillus in Reinkultur züchten lassen. In nicht ganz seltenen Fällen aber ist auch die Beobachtung gemacht worden, dass neben dem Typhusbakterium ein anderer Mikroorganismus den Körper infiziert hat oder dass es im Verlaufe des Typhus zu einer anderen sekundären Ansteckung kommt. Im ersteren Fall haben wir es also mit einem Krankheitsprozess zu tun, der unabhängig vom Typhus und gleichzeitig neben diesem besteht, im letzteren Falle hingegen mit einer Sekundärinfektion.

Zu den eigentlichen Mischinfektionen gehören die von Smallman (724) beobachteten Fälle, die im Blute neben Typhusbazillen Tertianaparasiten enthielten. Zu den oben schon kurz erwähnten Mischinfektionen von Typhus und Maltafieber gehört ferner eine Beobachtung von Dreyer (170), der bei einem Kranken eine positive Agglutination für Typhusbazillen und Maltakokken feststellen konnte; die Züchtung wurde leider nicht versucht. Über zwei Fälle von gleichzeitiger Scharlacherkrankung, bei denen sich Typhusbazillen nachweisen liessen, berichtet Meissner (519).

Häufiger sind echte Mischinfektionen von Typhus- und Paratyphusbazillen auch in den letzten Jahren wieder beobachtet worden. Allerdings ist auch in diesen Fällen die gleichzeitige Züchtung beider Bakterienarten aus dem Blut meist nicht gelungen. Nur Beckers (46) und Bitter (67) berichten, dass sie bei den von ihnen untersuchten Patienten aus dem Blute Typhus- und Paratyphusbazillen gleichzeitig isolieren konnten. In dem Bitterschen Falle liessen sich aus dem Stuhl und Urin des betreffenden Kranken nur Typhusbazillen kultivieren. Novotny (574) konnte in einem Falle Typhusbazillen im Blute und Paratyphusbazillen in einem Gaumengeschwür nachweisen. Weitere Mischinfektionen mit dem Paratyphusbazillus Typus B sind von Nieter (569), Grattan (275) und Popp (602) beschrieben worden.

Viel häufiger als die eigentlichen Mischinfektionen kommen bei dem Abdominaltyphus die Sekundärinfektionen vor. Namentlich sind es die Staphylokokken und Streptokokken, die häufiger zu posttyphösen Krankheitsprozessen Veranlassung geben. Derartige Fälle sind auch in den letzten Jahren wieder von Roberts und Glynn (638), Moschcowitz (540), Epstein (188) und Port (603) beobachtet worden. Epstein konnte ferner im Blute eines Kranken neben Typhusbazillen Pneumokokken nachweisen. Auch Sekundärinfektionen mit dem Bacterium coli sind gelegentlich beobachtet worden [Port (603), Királyfi (365), Wright und Stokes (830)]. Schliesslich konnte Nikitin (572) eine Mischinfektion durch Typhus- und Influenzabazillen feststellen. Erwähnt seien hier auch die gleichzeitigen Befunde von Typhus- und Tuberkelbazillen, bei denen offenbar die eine Infektion zu der anderen bereits bestehenden hinzugekommen war. Irwin (345) konnte aus der Niere eines Lungentuberkulösen Typhusbazillen züchten. Gleichzeitig agglutinierte das Blut des Patienten, der angeblich nie Typhus gehabt hatte, Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1 : 100. Ebenso konnte Wagner (803) das gleichzeitige Bestehen einer tuberkulösen Allgemeinerkrankung und einer Typhusinfektion feststellen. Die Agglutinationsprobe war bis zur Serumverdünnung 1 : 1000 für Typhus positiv, im Lumbalpunktat liessen sich gleichzeitig Typhus- und Tuberkelbazillen nachweisen. Schliesslich beschreibt Schott (692) einen Fall von miliarer Tuberkulose mit reichlicher Typhusbazillenausscheidung im Harn und geringer Gruber-Widalscher Reaktion (1 : 50).

Atypische Fälle.

Ebenso wie durch die Mischinfektion gelegentlich das Krankheitsbild des Typhus verschleiert und die klinische und bakteriologische Diagnose erschwert werden kann, vermag auch unter besonderen uns unbekannten Umständen der Typhusbazillus allein Krankheitsprozesse zu verursachen, die sich insbesondere in pathologischer Hinsicht von dem typischen Typhus nicht unwesentlich unterscheiden. Diese Fälle, welche häufig den charakteristischen Darmbefund völlig oder nahezu ganz vermissen lassen, treten unter den Erscheinungen einer Typhusseptikämie auf. Jores (344) unterscheidet bei diesen Fällen von Typhussepsis ohne Darmbefund zweckmässig drei verschiedene Formen: erstens abweichend verlaufende erste Infektion mit nur geringfügigen Darmveränderungen; zweitens angeborene Typhussepsis; drittens die sehr seltene autobakterielle Typhussepsis bei gleichzeitigem Vorhandensein einer anderen Krankheit. Fälle der ersten Art, die sich nur durch die Züchtung der Typhusbazillen aus dem Blut, Harn etc. und durch ihren Zusammen-

hang mit typischen Fällen als Typhuserkrankungen diagnostizieren liessen, sind auch neuerdings wieder beobachtet und von Rosin (654), Nikitin (572), Bates (38), Wagner (803), Natonek (554) und Krokiewicz (390) beschrieben worden. Teilweise handelt es sich dabei auch um Fälle, die klinisch ziemlich typisch verlaufen, anatomisch aber ein von der Norm völlig abweichendes Bild darbieten. Insbesondere lässt das Fehlen jeglicher Veränderung der Darmschleimhaut, wie es gar nicht selten gefunden worden ist, den Krankheitsprozess anatomisch unmöglich als Typhusinfektion deuten.

Besonders ausgesprochen treffen wir diesen Befund bei der fötalen Typhusinfektion an, die den Eindruck einer richtigen Typhussepsis hervorruft. Gaehtgens (241) beschreibt eine derartige Beobachtung, bei der der fötale Körper von Typhusbazillen förmlich überschwemmt war, während das mütterliche Plazentarblut sich steril erwies. Des weiteren berichten E. Levy und Gaehtgens (444) über 2 Fälle, bei denen einmal das mütterliche Blut bazillenhaltig, der Fötus dagegen frei war, während das andere Mal die Typhuskeime sowohl aus dem Blute der Mutter als auch aus dem Kinde gezüchtet werden konnten. In allen drei Fällen liess das fötale Blut jede erhebliche Spur von Agglutination vermissen. Ähnliche Fälle von fötaler Typhusinfektion resp. einer Typhuserkrankung im frühesten Kindesalter werden von G. Mayer (505), Delprat (162), Pappenheimer (581) und de Blasi (70) beschrieben. In dem Pappenheimerschen Falle handelte es sich um ½ jähriges Kind, das im Darm keine Geschwüre aufwies, hingegen in der Milz Typhusbazillen beherbergte; die Agglutinationsprobe war bis 1 : 20000 positiv. Schliesslich berichten Wilson und Sinton (822) über eine Bazillenträgerin, die ein gesundes, reifes Kind zur Welt brachte; die Milch und das Blut des Kindes enthielten reichlich Agglutinine.

Als grosse Seltenheit sind die Fälle von Typhusseptikämie anzusehen bei gleichzeitigem Vorhandensein einer anderen Krankheit. Wahrscheinlich handelt es sich in allen diesen Fällen um Bazillenträger, deren Bazillen erst im Verlaufe einer schweren nichttyphösen Erkrankung den Gesamtorganismus des Wirtes zu überschwemmen vermögen. Offenbar haben wir es mit dieser Möglichkeit bei den Beobachtungen von Busse (108) zu tun, der bei drei Fällen von schwerer Miliartuberkulose und einer Pneumonie aus dem Blute Typhusbazillen zu isolieren vermochte. Allerdings lässt das Fehlen einer bakteriologischen Untersuchung der Fäzes und der Galle nicht den sichern Schluss zu, dass es sich hier in der Tat um Bazillenträger gehandelt habe. Doch gewinnt diese Annahme an Wahrscheinlichkeit, wenn man einen von Kamm (353) beschriebenen Fall von Autoinfektion berücksichtigt, bei dem sich der Gesamtorganismus einer Bazillenträgerin von Typhusbazillen förmlich überschwemmt

fand, während die Todesursache in einem anderen Leiden zu suchen war. Auch Jores (344) beschreibt eine Typhussepsis mit Bazillen im Herzblut ohne Darmbefund; der Patient hatte im 16. Jahre Typhus gehabt, war nur langsam genesen und hatte jahrelang an Fieberanfällen zu leiden gehabt. Wahrscheinlich handelte es sich auch in diesem Fall um einen Bazillenträger, dem die eigenen Bazillen Verderben gebracht hatten. Schliesslich wäre noch eine von Huismans (336) beschriebene Reinfektion zu erwähnen, die ½ Jahr nach überstandenem Typhus auftrat. Im Darm fanden sich alte und frische Typhusveränderungen, die Galle enthielt aber keine Typhusbazillen.

Ebenso wie der Typhusbazillus imstande ist, atypische Erkrankungsbilder hervorzurufen, können andererseits auch typhusähnliche Erscheinungen durch andersartige Bakterien verursacht werden. Eine Typhuserkrankung mit regelrechten Darmgeschwüren, bei der sich Typhusbazillen weder in den Fäzes noch in den Organen nachweisen liessen, wird von v. Rottkay (657) beschrieben; hingegen wurde aus den Fäzes, aus der Milz und aus den Geschwüren eine Proteusart gezüchtet. Lafforgue (404) isolierte aus dem Blute eines typhusverdächtigen Kranken einen alkalibildenden Bazillus, der vom Patientenserum bis 1 : 150 agglutiniert wurde und tierpathogen war. Auch Fürth (232) spricht als den wahrscheinlichen Erreger von 6 typhusähnlich verlaufenen Erkrankungen den Bacillus faecalis alcaligenes an, dem gegenüber das Krankenserum spezifische Eigenschaften zeigte. Wieweit diese Befunde eine allgemeinere Bedeutung beanspruchen dürfen, wird von weiteren Beobachtungen abhängen.

IX. Bakteriologische Auffassung des Typhus abdominalis.

Bei dem klassischen Abdominaltyphus mit der vornehmlichen Lokalisation der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darme wird man sich das Verhalten der Krankheitserreger im menschlichen Körper etwa folgendermassen vorzustellen haben: Mit grösster Wahrscheinlichkeit findet die Aufnahme der Typhuskeime der Hauptsache nach von der Mundhöhle aus statt. Nachdem die infektionstüchtigen Mikroben unter prädisponierenden Bedingungen durch den Schluckakt in den Dünndarm gelangt sind, siedeln sie sich bei vorhandener Disposition des Menschen und genügender Virulenz der Erreger in den Lymphfollikeln, Peyerschen Haufen und den zugehörigen Gekrösedrüsen an. Für diese Annahme spricht einerseits das fast regelmässige Vorkommen von Darmgeschwüren an diesen Stellen, andererseits der von E. Levy und Gaehtgens (443) beschriebene Befund, dass sich gerade die Mesenterialdrüsen im Gegensatze zu den anderen Drüsen schon

makroskopisch stark verändert zeigen und die Erreger in grossen Mengen beherbergen. Auch Bayer (42) fand bei 10 Typhusleichen die Typhusbazillen mit grosser Regelmässigkeit in den Drüsen, und zwar in den Portaldrüsen, nahezu regelmässig in den Mesenterial-, Bronchial- und Inguinaldrüsen und den Tonsillen. Letztere Beobachtung, wie überhaupt das relativ häufige Vorkommen der Angina typhosa würde für die Möglichkeit sprechen, dass unter Umständen ein Eindringen der Typhusbazillen in den Organismus auch schon von den Tonsillen aus erfolgt. Welches die disponierenden Bedingungen sind, welche den Typhusbazillen ein Durchdringen der Darmschleimhaut ermöglichen, ist zurzeit noch völlig unerklärt. Bähr (30) vertritt die Ansicht, dass die dem Hackfleisch beigemischte schweflige Säure unter Umständen eine infektionsbefördernde Schädigung der Schleimhaut verursachen kann. Wieweit diese Vermutung die tatsächlichen Verhältnisse trifft, lässt sich zurzeit noch nicht beurteilen. Hingegen kann als widerlegt die Ansicht von Weinberg (810) gelten, der auf Grund von Tierexperimenten annahm, dass die Anwesenheit von Parasiten (Trichocephalos) den Darm schädigend beeinflusse. Diese Beobachtung konnte durch die Untersuchungen von Chantemesse und Rodriguez (128) nicht bestätigt werden.

In den Mesenterialdrüsen werden die Typhusbazillen zunächst aufgehalten; sind sie in der Lage, den hier gebotenen Widerstand zu überwinden, so vermehren sie sich ausgiebig und bringen die Drüsen zur grosszelligen Hyperplasie mit Phagozytose und Verminderung der Lymphozyten [M. B. Schmidt (685)]. Die Lymphapparate des Dünndarms sind also die Organe, in denen sich die Typhuskeime während der Inkubation vermehren und von wo aus sie ihre Stoffwechselprodukte in den Lymph- und Blutstrom entsenden, bis sie dann schliesslich selbst, wohl um die Zeit des Fiebereintritts, in den Blutkreislauf gelangen. In dem Blute findet nun keine eigentliche Vermehrung der Bakterien statt, vielmehr hat man es meist mit einer relativ geringen Keimmenge zu tun. Es liegt also keine Sepsis, sondern eine Bakteriämie vor. Im Blute halten sich die Typhusbazillen längere Zeit und können während der ersten Krankheitswoche nahezu regelmässig hier nachgewiesen werden. Von der zweiten Woche ab sinkt dann die Zahl der positiven Blutbefunde ständig. Nur wenn der Krankheitsverlauf ungünstig endet, wenn die Veränderungen in den genannten Lymphapparaten nicht rückgängig werden, sind auch in den späteren Wochen, bis zum Tode, die Bazillen im Blute vorhanden. Bei Rückfällen geht das Wiedererscheinen der Erreger im Blute mit dem Wiederaufflackern der Krankheit Hand in Hand. In seltenen Fällen lassen sich die Bazillen auch schon vor dem Ausbruch der Krankheit aus dem Blute gewinnen.

Das Blut verschleppt die Typhusstäbchen in alle Organe. Eine ausgiebige Vermehrung findet aber, wenn wir von den ausscheidenden Organen absehen, nur in der Milz und im Knochenmark statt. Vielleicht hat man die Ursache darin zu suchen, dass beide Organe mit der Lymphbildung in Verbindung stehen. Auch die für die zweite Krankheitswoche so charakteristische Roseolenbildung ist von einer Infektion des Lymphsystems abhängig und beruht auf nekrotischen Herden, die durch die Lokalisation der Typhusstäbchen in den Lymphbahnen des Papillarkörpers hervorgerufen werden. Eine starke Vermehrung erfahren die Typhusbazillen zum Teile wenigstens auch in den ausscheidenden Organen. Durch die Nieren werden sie zu Beginn sowohl, als auch im weiteren Verlauf der Erkrankung mit dem Urin ausgeschieden. In der Leber vermögen sie sich vornehmlich in den Gallenkapillaren beträchtlich weiter zu entwickeln, kommen von hier zusammen mit der Galle in den Darm und werden nun ebenso wie die aus den Darmgeschwüren stammenden Stäbchen mit dem Kote entleert. Dass die ausgeschiedenen Keime der Hauptsache nach aus der Gallenblase stammen, beweist das Abnehmen ihrer Zahl in den unteren Darmabschnitten, wie es von Fornet (209) bei einer grösseren Zahl von Sektionen häufig festgestellt werden konnte. Immerhin sprechen die Tierversuche von Ribadeau-Dumas und Harvier (630) für die Möglichkeit, dass die Bazillen aus dem Blute auch direkt die Darmwand durchwandern können, also nicht nur mit der Galle zusammen in den Darm gelangen. Auch die Angaben von Gaehtgens (245) lassen erkennen, dass die Menge der Typhuskeime in den oberen Darmabschnitten am grössten ist und nach dem Rektum zu immer mehr abnimmt. Dieser Übergang kann so schroff erfolgen, dass sich noch im Jejunum zahllose Keime finden und ihr Nachweis im Kolon nur noch mühsam oder schon im benachbarten Ileum gar nicht mehr gelingt. Die Ausscheidung der Typhusbazillen mit der Galle erfolgt nicht etwa regelmässig, sondern schubweise, worauf besonders Forster und Kayser (219) hingewiesen haben. In den Darmentleerungen werden die Typhusbazillen hauptsächlich in der zweiten und der dritten Krankheitswoche gefunden. Den wichtigen Nachweis, dass auch schon im Inkubationsstadium die Fäzes Typhuskeime enthalten können, erbrachte Conradi (133); seine Angaben wurden von G. Mayer (505) und Prigge (611) bestätigt. In einer nicht geringen Zahl von Fällen können sich die Krankheitserreger nach abgelaufenem Typhus längere Zeit im Harnapparat und besonders in der Gallenblase halten. Unter Umständen kommt es auch zu einer chronischen Wucherung der Bakterien, die nun ständig oder periodisch mit dem Harn bzw. Stuhl ausgeschieden werden (Bazillenträger).

X. Epidemiologie.

a) Boden- und Kontakttheorie.

Auch in den seit dem Erscheinen des letzten Berichtes verflossenen Jahren sind wieder zahlreiche Beobachtungen gesammelt worden, welche die von Robert Koch vertretene Auffassung, dass allein der Typhusbazillen beherbergende und ausscheidende Mensch die eigentliche Infektionsquelle des Abdominaltyphus darstelle, in überzeugender Weise erweitert und befestigt haben. Immerhin hat es auch bis in die neueste Zeit hinein nicht an Autoren gefehlt, welche die von v. Pettenkofer begründete lokalistische Theorie, dass sinkender Grundwasserstand ein Steigen der Typhushäufigkeit, Zunahme der Niederschläge aber eine Abnahme des Typhus mit sich bringe, zu vertreten gesucht haben. Das „Typhusgift" muss nach Ansicht der Lokalisten erst eine „Reifung" im Boden durchmachen, ehe es bei günstiger Bodenbeschaffenheit zur Verbreitung der Seuche bzw. zur Entstehung von Epidemien kommen kann. Insbesondere ist Wolter (828) neuerdings für diese Lehre eingetreten; er hält eine Vereinigung der Pettenkoferschen Theorie und der Kochschen kontagionistischen Auffassung durch folgenden Satz für möglich: „Der Boden übt seinen zweifellos feststehenden Einfluss auf die Typhusentstehung durch die Bodenluft resp. Bodengase aus, und zwar in der Weise, dass bei der Typhuserkrankung eine durch die Atmungsorgane erfolgende Bodengasintoxikation des Blutes resp. der Gewebe des Körpers das Primäre und die Entwicklung der bei dem Krankheitsprozess vorkommenden Bazillen der Typhusgruppe aus anderen Bazillen im menschlichen Körper das Sekundäre ist." Uns scheint diese Anschauung, nach welcher die Entstehung des Typhus in der Hauptsache mindestens an die Beschaffenheit des Bodens gebunden ist und die die Spezifität des Krankheitserregers offenbar in Zweifel zieht, nicht mehr berechtigt und durch die zahlreichen Erfahrungen der letzten Jahre widerlegt. Einen weniger schroffen Standpunkt nehmen Sticker (746) und Beck (44) ein. Letzterer leugnet zwar die Möglichkeit von Kontaktinfektionen, gibt aber andererseits zu, dass lokalbeschränkte Epidemien unter gewissen Umständen durch Bazillenträger erzeugt werden können. Auch das gelegentliche Vorkommen von Milchinfektionen wird nicht in Abrede gestellt.

Die „lokalistische" Lehre ist heutzutage zweifellos durch die neueren epidemiologischen Erfahrungen, wie sie besonders bei der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches gesammelt worden sind, überholt worden. Wir wissen, dass Typhusepidemien, gleichviel in welcher Jahreszeit und in welcher Gegend, bei niedrigstem Wasserstand

im Hochsommer und bei hohem Wasserstand im Winter entstehen können. Unabhängig von Jahreszeit und Bodenbeschaffenheit wurde eine grössere Anzahl von Trinkwasserepidemien beobachtet und der Erreger einwandfrei im Wasser nachgewiesen. Vor allem aber hat die Bekämpfung des Typhus in geschlossenen Anstalten bewiesen, dass die vollständige dauernde Ausrottung der Seuche möglich ist, wenn sich alle für die Bekämpfung notwendigen Massnahmen im Sinne Kochs durchführen lassen.

Es kann heutzutage als feststehende Tatsache gelten, dass die Ausscheidungen des Typhusbazillen beherbergenden Menschen die Quellen des Typhuskontagions sind. Bevor wir auf diese Verhältnisse näher eingehen, wird es zweckmässig sein sich klar zu machen, unter welchen Bedingungen eine Typhusinfektion zustande kommt. Zwar müssen wir bei der Beantwortung dieser Frage dessen eingedenk sein, dass weder das Laboratoriumsexperiment noch der Tierversuch uns Beweise in eindeutiger Form bisher haben liefern können. Immerhin gibt doch eine Reihe von epidemiologischen Erfahrungen uns die Möglichkeit, eine Vorstellung von dem Zustandekommen der Ansteckung zu gewinnen.

b) Zustandekommen der Typhusinfektion.

Die Typhusinfektion wird ausgelöst, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: erstens die Infektionsgelegenheit, zweitens die erforderliche Virulenz des Erregers, drittens eine genügend grosse Menge der Typhusbazillen und viertens die Empfänglichkeit des Menschen. Die Infektionsgelegenheit, welche noch weiter unten zu erörtern sein wird, ist kurz gesagt immer dann gegeben, wenn auf irgend eine Weise Typhusbazillen in den Verdauungskanal gelangen können.

Für die Beantwortung der Frage, inwieweit die Ansteckungsfähigkeit der Typhuskranken von der Virulenz ihrer Keime abhängt, ist leider nur wenig Tatsachenmaterial vorhanden. Die Ergebnisse der Virulenzbestimmung im Tierversuche lassen sich eben nicht auf die menschlichen Verhältnisse übertragen, da der Mensch viel stärker auf die Einverleibung von Typhusbazillen und Typhusgift zu reagieren scheint als die Laboratoriumstiere. Die zahlreichen Beobachtungen von einerseits leichten mit wenig Todesfällen und andererseits schweren mit vielen Todesfällen einhergehenden Epidemien sprechen aber wohl zugunsten einer nicht immer gleichen Virulenz der Typhuserreger gegenüber dem Menschen. Conradi (133) vertritt die Ansicht, dass die im Anfang der Erkrankung ausgeschiedenen Typhusbazillen über einen hohen Virulenzgrad verfügen, während gegen Ende der Krankheit die Keime eine Abnahme ihrer Virulenz erfahren, vielleicht unter dem

Einfluss der unterdes gebildeten Antikörper. Als Beweis hierfür führt er an, dass nach seinen Untersuchungen der Typhuskranke hauptsächlich in den ersten Tagen der Krankheit infektiös wirkt und sogen. Frühkontakte verursacht, dass er dagegen von der zweiten Woche ab zu weniger Ansteckungen, Spätkontakten, Anlass gibt. Conradi hat eine Übersicht von 16 Kontaktfällen zusammengestellt, deren auslösende Primärfälle jegliche Absonderung und Desinfektion vermissen liessen. Trotzdem war nur eine Kontaktinfektion auf eine vierte Krankheitswoche zurückzuführen, drei auf eine dritte, zwei auf eine zweite, dagegen 10 auf eine erste.

Auch die Erfahrungen der Typhusuntersuchungsanstalten gehen dahin, dass die meisten Ansteckungen in der ersten Krankheitswoche erfolgen. Aus einer Sammelforschung von Klinger (375) ist zu entnehmen, dass von 812 Infektionen 183 während der Inkubation verursacht wurden, während auf die erste Erkrankungswoche 187, auf die zweite 158, die dritte 116, die vierte 59, die fünfte 34 und auf die 6.—10. 75 Ansteckungen entfielen. Klinger warnt jedoch vor der Schlussfolgerung, dass der Typhuskranke in der ersten Zeit virulentere Bazillen ausscheide als später. Er betont, dass viele Typhen in zwei Wochen ausheilen können und infolgedessen nach dieser Frist überhaupt keine Bazillen mehr liefern, dass weiter in vielen Fällen die Bekämpfungsmassregeln erst nach der zweiten Woche getroffen werden. In der Tat würde es sich auch ohne weiteres erklären lassen, dass die Typhuskranken vornehmlich im ersten Stadium Ansteckungen verursachen, wenn man berücksichtigt, dass die Krankheitssymptome in der ersten Woche meist so geringfügig sind, dass der Patient noch seiner Arbeit nachgehen und ungehindert mit seiner Umgebung verkehren kann. Erst das stärkere Auftreten der Krankheitserscheinungen zwingt ihn, sich von seinen Mitmenschen zurückzuziehen und unter Umständen ein Krankenhaus aufzusuchen.

Die Beobachtungen von Conradi und Klinger werden in gewisser Hinsicht auch durch eine Zusammenstellung von Fornet (214) bestätigt, die sich auf 85 genau untersuchte Fälle erstreckt. Darnach ruft ein Typhuskranker die meisten Ansteckungen in der zweiten Krankheitswoche hervor, also jedenfalls noch im ersten Stadium des Krankheitsverlaufes. Dann folgen gleichwertig die erste und dritte Krankheitswoche; ein nicht unbeträchtlicher Teil der Erkrankten (12%) vermag aber schon vor dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen andere Personen zu infizieren.

Auch über die Virulenz der von den Keimträgern gelieferten Typhusbazillen weiss man leider nur wenig Bestimmtes. Es gibt auch kein Verfahren, um die anscheinend so einfache Frage zu lösen, ob

die Bazillen der Träger eine geringere Virulenz entfalten als diejenigen der Kranken. Lässt man den Begriff der Virulenz davon abhängig sein, ob durch die betreffenden Erreger eine mehr oder minder grosse Zahl von Kontakten verursacht ist, dann können die Bazillen der Träger für weniger gefährlich gelten als diejenigen der Kranken. Unter 8486 Typhuserkrankungen führt Klinger (375) 351 Fälle an, die sich mit einiger Wahrscheinlichkeit auf 431 Bazillenträger zurückführen lassen. Wenngleich ja allerdings berücksichtigt werden muss, dass vorläufig noch ein grosser Teil der Keimträger und der durch sie verursachten Infektionen unserer Kenntnis entgeht, so lässt sich andererseits obige Zahl unmöglich als Beweis für eine geringe Virulenz der Bazillenträgerstämme verwerten.

Kurz erwähnt seien an dieser Stelle nicht veröffentlichte Untersuchungen von E. Levy und Gaehtgens, die unter Verzicht auf den Tierversuch die Lösung des vorliegenden Problems unter Benutzung der Erfahrungen der Phagozytoseforschung versucht haben. E. Levy und Gaehtgens gingen von der durch zahlreiche Autoren gemachten Beobachtung aus, dass die Virulenz eines Bakteriums im umgekehrten Verhältnis zu seiner Phagozytierbarkeit steht. Es liess sich also erwarten, dass die Bestimmung der letzteren bei verschiedenen Bakterienstämmen einen Vergleich der Virulenz dieser Kulturen ermöglichen würde. Zu diesem Zweck wurde bei einer Reihe von Typhusstämmen, die aus den Fäzes teils von Typhuskranken, teils von Bazillenträgern frisch gezüchtet worden waren, durch gleichzeitige Untersuchung gegenüber demselben Typhusimmunserum der Grad der Phagozytierbarkeit festgestellt. Als Testserum diente ein bei 56°C inaktiviertes Typhusserum, das noch in der Verdünnung von 1 : 50000 eine deutlich bakterizide Wirkung entfaltete. Als indifferente Kontrollflüssigkeit wurde gleichzeitig inaktiviertes Normalkaninchenserum in der Verdünnung 1 : 100 benutzt Hinsichtlich der Technik sei bemerkt, dass aus Gründen der grösseren Exaktheit und Materialersparnis eine Kombination der Neufeldschen und Wrightschen Methode in Anwendung gebracht wurde. Statt der Meerschweinchenleukozyten wurde menschliches Blut, stets derselben Person entnommen, benutzt, das in 1,5%iger Natriumzitratlösung aufgefangen und dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen worden war. Gleiche Mengen Blut, Serum und Bazillen wurden dann in einer Kapillarpipette gemischt, zwei Stunden im Brutschrank gehalten, auf einen Objektträger ausgestrichen, fixiert, gefärbt und der Durchschnitt der phagozytierten Bakterien durch Zählung bestimmt.

Die in der Tabelle 4 zusammengestellten Einzelbefunde von drei Hauptversuchen lassen gewisse Unterschiede beim Vergleiche der für Patienten- und Dauerausscheiderstämme erhaltenen phagozytären Zahlen

Tabelle IV.

	Nr.	Typhuspatient: Name	Typhuspatient: Krankheitstag	Phagozytäre Zahlen für Typhusimmunserum-Verdünnung: 1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/50000	Normalserum 1/100
Versuch I.	1.	Gra.	63. Tag	13,8	12,3	6,4	4,3	2,4	1,6	0,7
	2.	Mey.	7. „	12,8	3,8	3,6	1,1	1,9	0,6	0,1
	3.	Schö.	66. „	8,4	7,3	4,3	2,0	0,8	0,3	0,2
	4.	Durchschnitt von 4 gleichzeitig untersuchten Bazillenträgerstämmen		9,7	8,3	8,0	2,6	1,5	0,7	0,4
Versuch II.	5.	Pist.	13. Tag	9,8	5,7	5,2	0,5	—	0,3	0,3
	6.	Aug. Trei.	21. „	14,5	5,7	4,3	0,7	—	0,7	0,9
	7.	Karl Trei.	4. „	9,6	7,0	5,9	2,0	—	0,2	0,3
	8.	Durchschnitt von 3 gleichzeitig untersuchten Bazillenträgerstämmen		12,7	9,5	7,2	1,4	—	1,5	1,7
Versuch III.	9	Lev.	10. Tag	5,7	5,0	2,4	0,7	0,6	0,2	—
	10.	Ray.	12. „	8,1	3,6	1,3	0,5	0,7	0,1	—
	11.	Ris.	10. „	8,5	4,8	4,8	3,7	4,4	1,4	—
	12.	Sam.	8. „	3,0	1,9	2,0	1,8	0,1	0	—
	13.	Durchschnitt von 4 gleichzeitig untersuchten Bazillenträgerstämmen		7,2	4,3	2,7	1,3	0,7	0,3	—

erkennen. Am deutlichsten treten diese Differenzen bei den Resultaten der Spontanphagozytose im Versuche I und II entgegen; beim Versuche III waren die betreffenden Präparate leider misslungen. In der Versuchsreihe I sehen wir ein deutliches Sinken der phagozytären Zahl gegenüber den Kontrollstämmen bei der Kultur Nr. 2 und 3, während Stamm Nr. 1 in stärkerem Grade von den Leukozyten aufgenommen wurde. Ebenso ist im Versuche II die grössere Phagozytierbarkeit der Dauerausscheiderstämme im Vergleich zu den Krankenbazillen unverkennbar. Ziehen wir nun die mit dem Immunserum gewonnenen Resultate heran, so zeigt sich im wesentlichen eine Übereinstimmung mit denen des Normalserums. Auch hier ist die geringere Phagozytierbarkeit bei den Stämmen Nr. 2, 3, 5, 6 und 7 im allgemeinen unverkennbar, abgesehen von einzelnen geringeren Abweichungen, die wahrscheinlich auf unkontrollierbare Fehler beim Zählen zurückzuführen sind. Nicht so überzeugend wirken die im Versuche III gewonnenen Befunde. Eine deutlich herabgesetzte Phagozytierbarkeit gegenüber den vier Kontrollstämmen weist hier nur die Kultur Nr. 12 auf und allenfalls noch Nr. 10, wenn man von den bei 1 : 100 und 1 : 500 Serumverdünnung erhaltenen Werten absieht. Hingegen zeigen die Stämme Nr. 9 und 11 gegenüber den Kontrollen keinerlei bemerkenswerte Abweichung.

Ordnet man auf Grund dieser Resultate die Krankenstämme nach den Krankheitswochen, in denen die Bazillen aus den Fäzes isoliert wurden, in „gut“ und „schwächer“ phagozytierbare im Vergleich zu obigen Kontrollen, so ergibt sich folgende Zusammenstellung:

Tabelle V.

Krankheitswoche	Summe der untersuchten Stämme	„Gut“ phagozytierbar	„Schwächer“ phagozytierbar
1.	2	0	2
2.	5	2	3
3.	1	0	1
9.—10.	2	1	1

Von den 10 untersuchten Patientenstämmen aus den verschiedensten Krankheitsstadien zeigten demnach drei dieselbe Phagozytierbarkeit wie die gleichzeitig untersuchten Bazillenträgerstämme, während die übrigen sieben mehr oder weniger deutlich im geringeren Grade von den Leukozyten aufgenommen wurden. Am ausgesprochensten trat dieses Verhalten bei den in den ersten Krankheitswochen isolierten Kulturen zutage, während mit dem Fortschreiten der Erkrankung die Unterschiede weniger ausgesprochen waren und teilweise sogar ganz fehlten. Es würde sich demnach aus diesen Beobachtungen der Schluss ergeben, dass die Virulenz der von Typhuspatienten in der ersten Zeit ausgeschiedenen Erreger im allgemeinen grösser ist als die Virulenz der Dauerausscheiderstämme und in den späteren Krankheitsstadien zu sinken pflegt. Wenngleich dieser Schluss nur mit Vorsicht zu ziehen ist, angesichts der Unvollständigkeit der vorliegenden Untersuchungen, die leider aus äusseren Gründen nicht fortgeführt werden konnten, so deutet er doch darauf hin, dass die Möglichkeit einer Virulenzabnahme während des Typhusverlaufes im Sinne Conradis nicht von der Hand zu weisen ist.

Für das Zustandekommen und den Verlauf einer Ansteckung mit Typhus ist nun weiter die Zahl der in den Körper eingeführten Bakterien von grosser Bedeutung. Zahlreiche Tierversuche haben gezeigt, dass selbst bei hochvirulenten Mikroorganismen eine bestimmte Menge nötig ist, damit eine tödliche Infektion zustande kommt. Werden im Tierversuch ganz geringe Mengen Typhusbazillen eingeführt, so entstehen überhaupt keine Krankheitserscheinungen; werden grössere, aber untertödliche Dosen einverleibt, so kommt es nach einer je nach der Menge des Virus mehr oder minder lang dauernden Inkubation zu einer in Genesung ausgehenden Erkrankung. Durch diesen Umstand würde sich teilweise das verhältnismässig seltene Vorkommen von Typhus-

erkrankungen in der Umgebung von Typhusbazillenträgern erklären lassen, da in der Regel die Zahl der an die Hände gelangenden Typhuskeime wohl nur eine geringe sein wird. Durch solche unterinfektiöse Dosen können im menschlichen Organismus Antikörper erzeugt werden, und dadurch wird unter Umständen ein Zustand der Immunität gebildet. Dass man in der Tat mit solchen Verhältnissen rechnen muss, beweisen die Untersuchungen von Hecker und Otto (303). Sie wiesen bei Typhusvorkommnissen im 10. Armeekorps vermittels der Agglutinationsprobe und zum Teil durch unmittelbare Züchtung der Bazillen bei 124 Personen eine Typhusansteckung nach. Trotzdem kam es nur bei 27 Leuten zu richtigen klinischen Erscheinungen. Bei den übrigen 97, soweit sie früher nicht bereits Typhus durchgemacht hatten, musste es sich wohl um angeborene Immunität oder, da diese doch nicht so häufig vorkommen dürfte, teilweise wenigstens um die Aufnahme von unterinfektiösen Dosen handeln. Vielleicht sind auf eine derartige Aufnahme von Bazillen teilweise auch die Beobachtungen zurückzuführen, dass Typhen trotz mangelnder Bekämpfungsmassregeln in der dritten Woche weniger anstecken als in der ersten, und dass weiter, wenigstens teilweise, hierdurch die sogen. regionäre Typhusimmunität entsteht. Ausser der Menge ist es ferner von Wichtigkeit, ob die Erreger, bevor sie in den menschlichen Organismus hineingelangen, in einem vermittelnden Medium sich befinden, in welchem sie sich vermehren und Stoffwechselprodukte bilden können. Dass die letzteren infektionsbegünstigend wirken können, haben E. Levy und Fornet (441) nachgewiesen. Sie konnten zeigen, dass selbst ganz junge Typhusbouillonfiltrate aggressinartig wirken, d. h. in der Lage sind, zusammen mit Typhusbazillen injiziert, untertödlichen Dosen eine tödliche Wirkung zu verschaffen. Das Verhalten der Typhusbazillen in den verschiedenen Nahrungsmitteln, wo ihnen Gelegenheit zur Vermehrung geboten ist, wird uns weiter unten zu beschäftigen haben.

Bei der Besprechung des Kampfes zwischen den Mikroben und dem Menschen sind bisher nur die ersteren berücksichtigt worden. Es muss aber auch in hohem Masse der Mensch selbst in Betracht gezogen werden, da die Empfänglichkeit der verschiedenen Individuen durchaus ungleich ist. Aber auch ein und derselbe Mensch weist nicht zu jeder Zeit denselben Grad von Empfänglichkeit auf, er befindet sich vielmehr im Zustande einer mehr oder minder grossen Disposition. Eine genaue Definition ihres Wesens zu geben ist unmöglich. Man weiss nur, dass bei sämtlichen Infektionskrankheiten alle diejenigen Einflüsse, welche eine Schwächung der Widerstandskraft des Körpers nach sich ziehen (Elend in jeder Form, Überarbeitung, Störung der Darmtätigkeit, vorausgegangene andere Krankheiten, Erkältung, äussere Gewalteinflüsse)

das Haften der Krankheitskeime erheblich begünstigen können. Sehr klar tritt die Wichtigkeit der Schwächung des Körpers, also die Bedeutung der Disposition, in einer von E. Levy und Wieber (446) mitgeteilten Beobachtung zutage, die das Wochenbett als besonders disponierend für eine Typhusinfektion erkennen lässt.

Es ist selbstverständlich nicht möglich, in jedem einzelnen Falle festzustellen, welchem der verschiedenen Einflüsse der Hauptanteil bei der Typhusansteckung zukommt. In der Regel werden wir aber mit einem Zusammenwirken der vier im obigen geschilderten Bedingungen zu rechnen haben.

c) Weitere Umstände, die mittelbar das Zustandekommen der Typhusinfektion zu beeinflussen vermögen.

Ausser den im obigen geschilderten vier Bedingungen ist nun weiter eine Reihe von Umständen zu berücksichtigen, die auf die Häufigkeit und Ausbreitung des Abdominaltyphus nicht ohne Einfluss bleiben. Zunächst wäre dabei an gewisse örtliche und zeitliche Verhältnisse zu denken, an erstere insoweit, als die Wohnweise einen gewissen Einfluss auf die Typhusfrequenz ausübt. Aus den statistischen Angaben von Fornet (211, 214) ist zu entnehmen, dass die Morbidität in der Stadt grösser ist als auf dem Lande, wenn auch der Unterschied nicht so erheblich ist, wie dies früher auf Grund einer vorläufigen Zusammenstellung für das Jahr 1908 angenommen wurde. Allerdings kommt Fornet (214) beim Vergleich der Mortalitäts- und Letalitätsziffern zu dem Schlusse, dass der Typhus auf dem Lande ebenso häufig ist wie in der Stadt; die gewöhnlich höhere Typhusfrequenz der Städter erkläre sich nur dadurch, dass die Typhusfälle hier leichter zu unserer Kenntnis kämen als auf dem Lande.

Hingegen hat sich der unverkennbare Einfluss der warmen Jahreszeit auf die Zahl der Typhuserkrankungen auch nach den Erfahrungen der organisierten Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches wieder unzweideutig bestätigt. Die meisten Krankheitsfälle wurden nach Fornet in der Zeit von Juli bis September beobachtet, und zwar zeigte es sich, dass der starke sommerliche Anstieg fast ausschliesslich der Landbevölkerung zuzuschreiben war, während bei den Städtern im Laufe des Sommers nur eine allmähliche Zunahme der Infektionen zu bemerken war. Auch O. Mayer (507), Kutscher (400), Rosenau, Lumsden und Kastle (652) geben das zeitliche Zusammenfallen der höchsten Typhusfrequenz mit der höchsten Aussentemperatur an. Schliesslich ist auch aus dem Berichte von Klinger (375) die Häufung der Erkrankungen im Sommer und Herbst ohne weiteres ersichtlich; von 8486 Fällen ent-

fielen 65% auf den Sommer und Herbst und 35% auf den Winter und Frühling. Über die eigentlichen Ursachen dieser Erscheinung lassen sich nur Mutmassungen anstellen. Offenbar hängt das Zurückgehen der Erkrankungen in der kalten Jahreszeit damit zusammen, dass sich die Menschen nicht mehr soviel im Freien aufhalten, und die Ausstreuung der Keime auf die vermittelnden Gegenstände dadurch erheblich geringer wird. In der eigenen Familie allerdings werden durch das engere Zusammenwohnen die Aussichten für Nahinfektionen günstiger. In der Tat wird die Zahl der Kontakte in der Zusammenstellung von Klinger (375) in dieser Zeit kaum geringer. Dadurch aber, dass die Ferninfektionen abnehmen, findet ein stetiger und gleichmässiger Rückgang statt und bei Beginn der warmen Jahreszeit sind dann verhältnismässig wenige Infektionsquellen und Infektionsvermittler vorhanden, so dass noch nicht gleich ein starkes Ansteigen der Morbiditätsziffer eintritt. Aber im Sommer, wenn viel ungekochte Nahrungsmittel genossen werden, wenn bei der grossen Hitze viel getrunken wird, dann entfalten die vorhin erwähnten Einflüsse ihre volle Wirksamkeit. Durch das viele Trinken und das Essen von rohem Obst und Gemüse werden auch häufig Darmstörungen verursacht, und dadurch wieder die Disposition zahlreicher Infektionsempfänger erhöht.

Nicht ohne Bedeutung scheinen ferner Alter und Geschlecht für die Häufigkeit des Abdominaltyphus zu sein. Nach den Angaben Fornets (214) war in dem Typhusbekämpfungsgebiete das männliche Geschlecht stärker vertreten als das weibliche, offenbar weil den Männern vermehrte Gelegenheit zur Ansteckung geboten ist. In den Jahren 1908 und 1909 erkrankten von je 10000 männlichen Personen 5,27, dagegen von ebensoviel weiblichen nur 4,46. Was das Alter anbelangt, so zeigte sich bis zum 49. Lebensjahre eine geringe numerische Überlegenheit der Männer und von da ab ein ausgesprochenes Überwiegen der weiblichen Personen. Von einer besonderen Empfänglichkeit für die Typhusinfektion im Kindesalter konnte keine Rede sein. Der prozentuale Anteil der Kinder von 34% an der Erkrankungsziffer kommt demjenigen der weiblichen Erwachsenen fast gleich, bleibt dagegen hinter demjenigen der männlichen Erwachsenen weit zurück. Auch der leichtere Krankheitsverlauf, wie er bei Kindern im allgemeinen beobachtet wird, kommt in den Fornetschen Angaben zum Ausdruck. Während von je 100 erwachsenen Typhuskranken durchschnittlich 15 starben, trat bei je 100 typhuskranken Kindern nur in 6 Fällen der Tod ein. Die gefährdetsten Jahre sind bei weitem die des jugendlichen Mannesalters, vom 20. bis 25. Lebensjahre.

Der Einfluss der Beschäftigung ist verschiedentlich erkennbar. Im allgemeinen hat es den Anschein, als ob die wirtschaftlich besser ge-

stellten Berufe nicht nur absolut, sondern auch relativ weniger Typhusfälle aufzuweisen haben als die übrigen. Von den einer Ansteckungsgefahr besonders ausgesetzten Berufen weist nach den Angaben von v. Drigalski (171) derjenige der Krankenpfleger mit 115 Fällen in 4¼ Jahren eine besonders hohe Morbiditätsziffer auf, während bei dem nicht weniger gefährdeten Ärztestande nur 3 Erkrankungen zur Beobachtung kamen. Besonders stark waren hierbei die weiblichen Krankenpfleger betroffen. Auffallend ist ferner die starke Beteiligung gewisser weiblicher Berufsarten. Nach den übereinstimmenden Angaben von Frosch (229), Fornet (214) und Klinger (375) waren von den an Typhus erkrankten weiblichen Personen nicht weniger als 70 bis 80% im Haushalte beschäftigt. Zu berücksichtigen ist bei diesen Zahlen, dass ein grosser Teil der weiblichen Bevölkerung im Typhusbekämpfungsgebiet ausserhalb des Hauses in der Industrie bzw. in Geschäften tätig ist. Bei den männlichen Personen war die besondere Beteiligung eines bestimmten Berufes nicht feststellbar.

d) Quellen der Infektion.

Wie schon oben auseinandergesetzt wurde, gehört zu den für das Zustandekommen der Typhusinfektion erforderlichen Bedingungen auch die Infektionsgelegenheit, die immer dann gegeben ist, wenn auf irgend eine Weise Typhusbazillen in den Verdauungskanal gelangen. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob die Typhusbazillen direkt von einem Typhuskranken stammen oder mittels eines Vehikels dem menschlichen Organismus zugeführt werden. Zwar ist es erwiesen, wie noch weiter unten zu erörtern sein wird, dass sich die Typhusbazillen eine gewisse Zeit lang in Wasser, auf Nahrungsmitteln, in Boden etc. halten und von hier aus dem Menschen gefährlich werden können. Als primäre Wucherungsstätte indes, die allein für die Forterhaltung der Art und das endemische Vorkommen des Typhus verantwortlich zu machen ist, kommt allein der Mensch in Betracht. Diese wichtige, zuerst von Robert Koch erkannte Tatsache, konnte auch durch die Erfahrungen der letzten Jahre in vollem Umfange bestätigt werden. Insbesondere hat die auf Kochs Initiative im Südwesten des Reiches organisierte Typhusbekämpfung in einwandfreier Weise klargestellt, dass nicht allein der typhuskranke Mensch, sondern auch der genesene, ja sogar gesunde Personen ohne vorangegangene Typhuserkrankung Typhusbazillen beherbergen und dadurch zu einer ständigen Gefahr für ihre Umgebung werden können.

1. Der typhuskranke Mensch.

Wie bereits in dem Abschnitte über das Vorkommen der Typhusbazillen im menschlichen Organismus auseinandergesetzt wurde, sind als

Hauptwucherungsstätten der Eberth-Gaffky schen Stäbchen im menschlichen Körper die Gallenwege und die Gallenblase anzusehen. Von hier aus werden die Bazillen dem Darminhalte beigemengt und gelangen zusammen mit den Ausscheidungen in die Aussenwelt. Die Absonderung der Krankheitserreger erfolgt aber nicht regelmässig, sondern oft schubweise. Oft treten sie so zahlreich in den Fäzes auf, dass die normale Darmflora fast völlig von ihnen zurückgedrängt wird. In anderen Fällen wieder werden sie dauernd während der ganzen Krankheit vermisst. G. Mayer (505) unterscheidet periodisch und ständig ausscheidende Krankheitsfälle. Wie schon oben auseinandergesetzt wurde, lässt sich der Bazillennachweis in den Fäzes am häufigsten in der dritten Krankheitswoche (ca. 75%) führen. Aber auch schon in den beiden ersten Wochen gelingt es in einer nicht geringen Anzahl von Fällen den Erreger zu isolieren. Ja sogar schon im Inkubationsstadium haben sich die Typhusbakterien gelegentlich nachweisen lassen [Conradi (133), Prigge (611)]. Gegenüber den Darmentleerungen tritt die Bedeutung des Harns als Infektionsquelle zurück, da wir gesehen haben, dass sich in ihm die Krankheitserreger im günstigsten Falle nur in etwa 25—30% nachweisen lassen. Auch hinsichtlich des Urins lässt sich sagen, dass sein äusseres Aussehen ebenso wie bei den Fäzes keine Beurteilung seiner Infektiosität [v. Drigalski (171)] zulässt. Die sonstigen Lokalisationen des Typhusbazillus im menschlichen Organismus, insbesondere die posttyphösen Eiterungen, haben in epidemiologischer Hinsicht nur eine geringe Bedeutung. Wir sehen also, dass von dem Typhuskranken während des ganzen Verlaufes der Krankheit Ansteckungen ausgehen können, ja dass der Patient sogar schon während des Inkubationsstadiums eine Gefahr für seine Umgebung werden kann. In dieser Hinsicht gewinnt die Feststellung der Inkubationsdauer nicht nur eine wissenschaftliche sondern auch eine grosse praktische Bedeutung. Nach den sehr sorgfältigen Erhebungen von Fornet (214) beträgt die durchschnittliche Dauer der Inkubationszeit 13,3 Tage. Nach Klinger (375) schwankt Inkubationsdauer zwischen 5 und 45 Tagen, sie betrug im Mittel 16 Tage. Conradi (133) teilt zwei Beispiele mit, aus denen hervorgeht, dass die Frist zwischen Infektion und Beginn der Krankheit 36—40 Tage dauern kann. Sehr geeignet und erfolgreich für die Bestimmung der Inkubationszeit waren nach E. Levy und Gaehtgens (444) die Ermittlungen, die bei Gelegenheit einer Wasserepidemie im Gefängnis zu Wittlich von der Typhusstation Trier angestellt wurden. Der Infektionstag konnte hier ganz sicher bestimmt werden, da diejenigen Feldarbeiter, welche an dem Morgen des für die Ansteckung in Betracht kommenden Tages nicht im Gefängnis waren, ausnahmslos von der Krankheit verschont blieben. Bei den 70 Erkrankten betrug die Inkubation 23mal 13 Tage,

21 mal 14 Tage, 10 mal 11 Tage, 6 mal 15 Tage, 3 mal 16 Tage, 3 mal 17 Tage, 3 mal 18 Tage und 1 mal 12 Tage. Das Minimum stellte sich auf 11 Tage, das Maximum auf 18, der Durchschnitt also auf 13,7 Tage. In der grossen Mehrzahl der Fälle wird man demnach mit einer zweiwöchigen Inkubation zu rechnen haben, jedoch auf Ausnahmen sowohl nach oben als nach unten gefasst sein müssen.

Mit dem Begriffe der Inkubation berührt sich, in gewissem Sinne wenigstens, der von Fornet und Battlehner (39) eingeführte Begriff der „Typhuslatenz". Sie sprechen von letzterer, wenn Typhusbazillen zuerst latent, d. h. unschädlich für den Infizierten und ohne klinische Symptome zu veranlassen, im Körper vorhanden sind, nachträglich aber zu irgend einem Zeitpunkt die spezifische Erkrankung hervorrufen. Von der Inkubation unterscheidet sich also die Latenz durch die lange Zeitdauer. Battlehner verfügt über 4 Fälle, bei denen 21, 44, 65 und 117 Tage vor Ausbruch von Krankheitserscheinungen Typhus- oder Paratyphusbazillen im Harne nachgewiesen worden waren. In allen vier Fällen gelang der Bazillennachweis nur einmal. Beim ersten Falle könnte es sich, wie der Verfasser selbst betont, noch um eine einfache Inkubation gehandelt haben. Im übrigen ist die „Typhuslatenz" ein sehr seltenes Vorkommnis und nach Fornet und Battlehner als eine Immunitätserscheinung anzusehen, die aber allmählich, sei es von selbst, sei es durch prädisponierende Einflüsse, abklingt.

Eine besondere Beachtung verdienen ferner in epidemiologischer Hinsicht die atypischen Typhusfälle, die nicht selten anfangs unerkannt bleiben und nun zu zahlreichen Neuansteckungen Veranlassung geben können. Teils sind das solche Fälle, die wegen ihres ungewöhnlich leichten Verlaufes gar nicht den Verdacht einer Typhuserkrankung aufkommen lassen (Typhus ambulatorius), teils Erkrankungen, deren Erscheinungen auf ganz bestimmte andere pathologische Prozesse hinzuweisen scheinen (Influenza, Pneumonie, Angina, Malaria etc.). Auf diese Schwierigkeiten stösst die Typhusdiagnose besonders im Kindesalter und gerade der Kindertyphus erschwert darum die rechtzeitige Erkennung und Bekämpfung der Seuche [Brückner (97, 100), Rommeler (649), Triboulet, Ribadeau-Dumas und Boyé (771), G. Mayer (505)].

Den während des Inkubationsstadiums durch einen Typhuskranken verursachten Infektionen, den sogen. Frühkontakten, stehen die Spätkontakte gegenüber, die auf einen Typhusrekonvaleszenten zurückzuführen sind. Auch in den letzten Jahren wieder hat sich die Beobachtung bestätigen lassen, dass die Bazillenausscheidung sich keineswegs auf die Fieberdauer beschränkt, sondern noch wochen- und monatelang, ja sogar jahrelang anhalten kann. Der Typhuskranke wird also zu einem äusserlich völlig gesunden Dauerausscheider, der die Krankheits-

erreger noch lange Zeit sowohl im Stuhle als auch im Harne beherbergen kann. Der Begriff „Dauerausscheider" setzt voraus, dass die Bazillenausscheidung im Anschluss an eine überstandene Typhuserkrankung eingesetzt hat und noch eine bestimmte Zeit nach der völligen klinischen Genesung anhält. Kirchner (367), Frosch (229) u. a. nahmen hierfür eine Dauer von drei Monaten an, Schumacher (704) empfiehlt, die Kranken sechs Wochen nach der Entfieberung unter Beobachtung zu halten, da die Bazillenausscheidung zuweilen zunächst scheinbar sistiert, um später wieder aufzutreten. Prigge (610) will sogar die Grenze auf ein Jahr nach Aufhören der klinischen Erscheinungen hinausschieben, da erfahrungsgemäss nach dieser Zeit die Bazillen nur selten spontan verschwinden. Er unterscheidet also temporäre Dauerausscheider, die kürzer als ein Jahr ausscheiden, und chronische Dauerausscheider, die darüber hinaus die Bazillen beherbergen.

Den Dauerausscheidern stehen die sogen. „Bazillenträger" gegenüber, die ohne vorherige nachweisbare Typhuserkrankung Typhusbazillen mit ihren Exkrementen entleeren. Diese, wie Kutscher (401) mit Recht hervorhebt, weder sachlich noch logisch hinreichend begründete Unterscheidung hat dazu geführt, andere Bezeichnungen einzuführen. Fornet (211, 214) fasst alle gesunden, Typhusbazillen beherbergenden Personen unter dem Namen „Typhuswirte" zusammen, ohne Rücksicht auf eine etwa vorhergegangene spezifische Erkrankung. Diejenigen Individuen, welche noch keinen Unterleibstyphus durchgemacht haben, sondert er als Typhusträger von den Typhusausscheidern ab, die bereits Typhus überstanden haben. Je nach der Dauer des Auftretens der Bazillen unterscheidet Fornet ausserdem noch zwischen chronischen und temporären Typhusträgern oder Typhusausscheidern. Conradi (138) will die im Anschluss an einen klinischen Typhus zu Bazillenträgern Gewordenen als „Hauptträger" bezeichnet wissen, die Gesunden hingegen, die keinen Typhus durchgemacht haben, als „Nebenträger". Bei beiden Gruppen unterscheidet er ferner chronische und transitorische Träger. Cummins (146) schliesslich klassifiziert nach dem Vorgange von Sacquépée die Typhusbazillenträger in:

1. Frühzeitige Bazillenträger, d. h. klinisch noch nicht Erkrankte im Inkubationsstadium, die schon Bazillen beherbergen.

2. Paradoxe Bazillenträger, d. h. Gesunde mit Bazillen, die nicht erkrankten.

3. Wirkliche Typhuskranke: a) erkannte, b) unerkannte Fälle, c) Rekonvaleszenten.

4. Chronische Bazillenträger, die nach überstandenem Typhus die Bazillen dauernd oder periodenweise ausscheiden.

2. Typhuswirte.

Die Erkenntnis, dass äusserlich gesunde Personen sowohl im Anschluss an einen Unterleibstyphus, als auch ohne vorausgegangene Typhusinfektion die Typhusbazillen dauernd oder nur vorübergehend in ihrem Organismus beherbergen können, verdanken wir im wesentlichen der durch Robert Koch ins Leben gerufenen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Zahlreiche Erfahrungen, die bald von vielen Seiten bestätigt werden konnten, zeigten, dass wir in den Typhuswirten die letzte Ursache für das endemische Vorkommen des Typhus zu suchen haben. Wie wir schon oben gesehen haben, können die Gallenblase und die Gallenkapillaren der Leber als Prädilektionsstelle für die dauernde Ansiedlung der Typhusbazillen gelten. Gar nicht selten findet aber auch in dem Urogenitalapparat eine Wucherung der Typhuskeime statt und führt zu einer massenhaften Entleerung der Krankheitserreger mit dem Harn. Nach Prigge (610) können aus denjenigen Typhuskranken, deren Nieren nur vorübergehend geschädigt werden, keine Urindauerausscheider werden. Eine über die Genesung sich fortsetzende Ausscheidung ist nur bei solchen Kranken zu erwarten, in deren Nieren Herde zurückgeblieben sind, die immer wieder von neuem Typhusbazillen. entstehen lassen. Ausser den Nieren können natürlich auch die übrigen mit den Harnwegen in Verbindung stehenden Organe den Typhusbazillen die für eine chronische Ansiedlung notwendige Bedingung darbieten. Insbesondere vermögen die Entzündung oder andere pathologische Prozesse der Harnblase die Ursache für eine chronische Bazillenausscheidung zu werden.

Die Verbreitung der Urinausscheider ist nach den Angaben von Prigge im Verhältnis zu den Fäzesausscheidern recht gering. Unter 314 Bazillenträgern liessen sich nur bei 23 = 7% die Typhusbazillen lediglich im Harn nachweisen; davon wiesen 16 Personen, die zufällig bei Umgebungsuntersuchungen entdeckt worden waren, trotz mehrfacher Züchtungsversuche nur einmal einen positiven Befund auf. Von den übrigen sieben Personen waren sechs vorher typhuskrank gewesen. Die Ausscheidung hielt bei ihnen je einmal einen Monat, sechs und sieben Monate, dreimal länger als ein Jahr nach Ablauf der Erkrankung an. Eine weitere Person schied ohne vorherige Typhuserkrankung drei Monate lang Typhusbazillen aus. Ausserdem berichtet Prigge über zwei chronische Dauerausscheider mit 9 resp. 1½ Jahre dauernder Ausscheidung nach überstandener Krankheit. Ähnliche Beobachtungen über jahrelange Dauerausscheidungen teilen Irwin und Houston (346) mit, ferner K. Meyer und Ahreiner (530), Queckenstedt (616), Niepraschk (568), Ustvedt (785), Zweig (839), Tsuzuki (778), Gould und Qualls (273).

Die Gefährlichkeit der Urinausscheider wird allgemein für bedeutend grösser gehalten als die der Stuhlausscheider. Das ist verständlich angesichts der Häufigkeit der Urinentleerung, der weniger ins Auge fallenden Beschmutzung mit der grossen Zahl der zur Ausscheidung gelangenden Bazillen. Mit diesen Erwägungen stehen auch Beobachtungen aus der Praxis in Übereinstimmung, aus denen die Gefährlichkeit der Urinausscheider zweifellos hervorgeht. Niepraschk (568) beschreibt einen Fall mit chronischer Bazillenausscheidung im Urin, auf den 31 Infektionen im Verlaufe von drei Jahren zurückgeführt werden mussten; die betreffende Person schied täglich nahezu vier Milliarden Typhusbazillen im Harn aus. Mc Weney (514) ermittelte in einer Molkerei eine Bazillenträgerin, die noch sechs Jahre nach Überstehen eines Typhus Typhusbazillen im Urin in Reinkultur entleerte und Anlass zu einem grösseren Typhusausbruch gab. Es bestand in diesem Falle eine eitrige Nierenentzündung mit Typhusbazillen im Eiter. Ferner konnte Lewis (449) in Brunnenwasser Typhusbazillen nachweisen; er nimmt an, dass die Infektion der Quelle durch einen kurz vorher dort beschäftigten Arbeiter, der an Typhusbazillurie litt, erfolgt sei. Nachher erkrankte in dem zugehörigen Hause ein Mädchen an Typhus. Remlinger (626) schliesslich weist auf die Gefahren hin, die dem Manne bei dem geschlechtlichen Verkehr mit einer Urinausscheiderin entstehen können.

Aber nicht nur für die Umgebung können die Harnbazillenträger unter Umständen eine Gefahr bedeuten, auch dem eigenen Organismus können die Bazillen gelegentlich verhängnisvoll werden. L. Levy (447) beobachtete eine Perinealeiterung bei einem Typhusbazillenträger, der die Keime seit Überstehen des Typhus im Urin ausschied. Fünf Jahre später entwickelte sich ein Abszess am Damm mit Typhusbazillen im Eiter. Die betreffende Person hatte vermutlich 48 Personen infiziert.

Eine ungleich grössere Bedeutung als den Urinausscheidern kommt denjenigen Typhuswirten zu, welche die Krankheitserreger mit den Fäzes entleeren. Einmal kann es sich dabei um Personen handeln, die im Anschluss an einen Typhus chronisch oder nur vorübergehend die Bazillen ausscheiden, andererseits sind es Individuen in der Umgebung von Typhuskranken, die die Typhusbazillen vorübergehend aufnehmen (temporäre Bazillenträger). Dabei kommt es zu keiner Erkrankung des Trägers, die Typhusbazillen durchwandern vielmehr den Darm wie ein Fremdkörper; die Gruber-Widalsche Reaktion fällt durchweg negativ aus. Genaue Angaben über die Verbreitung der temporären Typhusträger lassen sich kaum machen, weil ihre Ermittlung wesentlich vom Zufall abhängt, ein Umstand, der zugleich für ihre Gefährlichkeit spricht. Nach den Angaben Prigges (610) wurden bis

zum Ende des Jahres 1909 in der Umgebung von rund 16500 Typhusfällen im Typhusbekämpfungsgebiet 109 temporäre Träger entdeckt, unter denen sich 44 Frauen, 33 Männer und 32 Kinder befanden. Weiteres für die Verbreitung dieser Typhuswirte geht aus einer Beobachtung von Scheller (680) hervor, der in der Umgebung einer in einer Meierei beschäftigten Dauerausscheiderin 17 Personen feststellen konnte, die vorübergehend Bazillen beherbergten. Diese Befunde hörten auf, nachdem die erwähnte Dauerausscheiderin aus der Meierei entfernt und die Infektionsquelle für die Milchverseuchung unschädlich gemacht worden war.

Weit verbreiteter als die Typhusträger scheinen die Typhusausscheider vorzukommen. Nach den Angaben von Fornet (214) hatten von 520 Typhuswirten 330 = 63% früher Typhus überstanden, während bei den übrigen 190 = 37% keine frühere Typhuserkrankung nachzuweisen war. Wenn wir demnach dem Typhusträgertum eine geringere Bedeutung für die Verbreitung des Typhus zuschreiben dürfen als den Dauerausscheidern, so erscheint dieser Schluss um so berechtigter, als unter den Typhusträgern die grössere Anzahl, nämlich 57% die Bazillen nur vorübergehend ausschied, während umgekehrt von den Typhusausscheidern die Mehrzahl, nämlich 59% chronisch die Krankheitserreger beherbergte. Wir können demnach in den Dauerausscheidern die Hauptquelle für das Fortwuchern und die Weiterverbreitung der Typhusbazillen erblicken.

Dauerausscheider.

Zu den Dauerausscheidern im weiteren Sinne müssen wir alle diejenigen Personen zählen, die in irgend einem Organe die Typhusbazillen chronisch beherbergen, also auch solche Individuen, die an eitrigen, durch Typhusbazillen verursachten Prozessen leiden. Indes haben wir es im letzteren Falle doch immer nur mit Ausnahmezuständen zu tun, die infolge ihrer Eigenart eine besondere Pflege erfordern und darum meist weniger zu einer Gefahr für die Umgebung werden. In praktischer Hinsicht haben für die Typhusverbreitung die grösste Bedeutung diejenigen Dauerausscheider, welche ihre Typhusbazillen mit den Darmentleerungen an die Aussenwelt abgeben. Als wichtigster Ort für die Fortwucherung der Bazillen im Organismus kommt, wie auch die neueren Beobachtungen überzeugend dargetan haben, allein die Galle in Betracht. Es ist bereits oben auseinandergesetzt worden, wie wir uns das Hineingelangen der Typhusbazillen in die Galle vorzustellen haben. Sowohl die hämatogene Infektion von der Leber aus, als auch die Infektion von Bazillenherden in der Gallenblasenwand können dafür in Frage kommen. Erwähnt sei hier nur, dass nach den neuesten Beobachtungen

von Bindseil (65) wohl der erstere Infektionsmodus vornehmlich zu berücksichtigen sein wird. Bindseil sah in Schnittpräparaten der Gallenblasenwand eine Menge kleiner Typhusbazillenhäufchen in der Tiefe der Submukosa, vereinzelt auch in der Subserosa. Eine Beziehung dieser Häufchen zu den Kapillaren, wie sie J. Koch (378) und Chiarolanza (129) beschrieben hatten, liess sich jedoch nirgends feststellen. Allerdings wurden die Bazillenhäufchen auch in den Zotten und in den Gallengängen der Leber nicht gefunden. Jedenfalls bedarf die Frage nach dem Infektionsmodus der Galle bis zur einwandfreien Klärung noch weiterer Untersuchungen.

Dass die Gallenblase eine Prädilektionsstelle für die Ansiedlung der Typhusbazillen bildet, ist ohne weiteres verständlich, wenn man berücksichtigt, dass die Gallenblase gewissermassen einen toten Strang darstellt und den etwa hineingelangenden Typhusbazillen die günstigsten Wachstumsbedingungen in der aufgestauten Gallenflüssigkeit bieten muss. Begünstigt wird diese Wucherung der Keime durch entzündliche Prozesse, wie sie gar nicht selten beim Abdominaltyphus anzutreffen sind. Auch die Befunde von Kamm (353), Hilgermann (317), Loele (463), Grimme (279), Philipowicz (599), Günther und Böttcher (283) über krankhafte Veränderungen der Gallenblase bei Dauerausscheidern (Perforation, Gallensteine) sprechen zugunsten dieser Auffassung, die überdies durch das häufige Vorkommen von Gallensteinleiden bei Typhuswirten weiter gestützt wird [Forster (218), Sporberg (734), Dean (156)]. Nur Brückner (99) konnte bei einer Frau, die ein Jahr lang nach überstandener verdächtiger Infektion Typhusbazillen ausgeschieden hatte, weder in der Gallenblase noch in den übrigen Organen die Eberth-Gaffkyschen Stäbchen nachweisen. Indes weist Kutscher (401) wohl mit Recht darauf hin, dass sich das Verschwinden der Bazillen offenbar durch eine völlige Ausheilung etwaiger geringer Veränderungen der Gallenblase zwanglos erklären lässt.

Auch für die Deutung der Ursachen der Dauerausscheidung liegt eine Reihe von Tatsachen vor, die geeignet sind, einiges Licht in dieses Problem zu bringen. Eccard (181), Zweig (839) und Lemke (426) glauben, das verhältnismässig häufige Vorkommen von Typhuswirten in Irrenanstalten mit einer durch das seelische Leiden bedingten Störung des Allgemeinbefindens und einer dadurch erhöhten Disposition für die Bazillenwucherung erklären zu können. Weit wichtiger erscheint uns die Beobachtung von Forster (218), dass bei den chronischen Gallenerkrankungen und der Dauerausscheidung die prozentuale Beteiligung beider Geschlechter dieselbe ist und demnach vielleicht auch die Ursache beider Leiden die gleiche sei. Für die Richtigkeit dieser Ansicht spricht die Erfahrung, dass die Disposition zur Erkrankung der Gallenwege

mit zunehmendem Alter sich in demselben Masse steigert, wie die Wahrscheinlichkeit für einen Typhuskranken, Dauerausscheider zu werden [Fornet (214), Prigge (610)]. Die das Wuchern der Typhuskeime begünstigende Gallenstauung wird ferner bei Frauen noch besonders erhöht durch das Tragen des Korsetts sowie durch die Gravidität und die hierdurch verursachten Veränderungen. Schliesslich sind unter den Gallensteinleidenden Männer und Frauen in demselben Verhältnis vertreten wie unter den Typhuswirten. Nach Prigge (610) waren von 261 chronischen Dauerausscheidern 210 Frauen und 51 Männer (8 : 2).

Im Zusammenhang mit den fast immer gleichzeitig vorhandenen Gallenleiden und der dadurch verursachten Gallenstauung steht die Tatsache, dass die Entleerung der Bazillen nicht immer regelmässig, sondern häufig in Schüben erfolgt [G. Mayer (505), Scheller (680), Frosch (229), Woodhouse (829), Sporberg (734), Schumacher (704), Baumann (40)]. Auf diese Weise wird es erklärlich, dass manche Typhuswirte, trotzdem sie die Bazillen dauernd beherbergen, bei nur gelegentlich wiederholten Untersuchungen die Typhuskeime häufig vermissen lassen. Es kommt gar nicht selten vor, dass derartige Personen einen positiven Bazillenbefund oft nur in monate- und selbst jahrelangen Pausen aufweisen. So wird es verständlich, dass Personen, die nach überstandenem Typhus als bakteriologisch genesen zur Entlassung gekommen sind, nach einem oder mehreren Jahren bei einer erneuten Untersuchung als Keimträger ermittelt werden. Derartige Nachuntersuchungen führte Brückner (99) an 316 Personen aus, und konnte bei 9 Individuen = 2,8% die Bazillen im Stuhle nachweisen.

Durch dieses periodische Auftreten der Typhusbazillen in dem Darminhalt wird die Feststellung der Dauerausscheider nicht unwesentlich erschwert, so dass sich die Häufigkeit ihres Vorkommens mit Sicherheit nicht angeben lässt. Ledingham (415) schätzt die Zahl der Bazillenträger in der Durchschnittsbevölkerung auf drei bis vier pro Mille, gibt aber an, dass diese Zahlen beträchtlich schwanken. Nach Frosch (229) kamen von 1904—1906 im Typhusbekämpfungsgebiete auf 6708 Typhuskranke 310 = 4,62% Personen, die die Krankheitserreger länger als 10 Wochen ausschieden. Von diesen wurden 166 = 2,47% chronische Dauerausscheider, während die übrigen 144 die Bazillen kürzere Zeit als 3 Monate entleerten. Weitere ausführlichere Angaben über die Häufigkeit der Dauerausscheidung liegen von Fornet (211, 214) und Prigge (610) vor. Von 11007 Typhusfällen (1904—1909) wurden 411 Personen = 3,7% nach überstandener Krankheit zu Typhusbazillenausscheidern.

Wie schon oben erwähnt, ist das weibliche Geschlecht an der chronischen Bazillenausscheidung wesentlich stärker beteiligt als das

männliche. Nach Prigge (610) befanden sich unter 78 chronischen Bazillenträgern 68 Frauen = 87,2%, unter 183 chronischen Dauerausscheidern 142 Frauen = 77,6%. Diese schon von Frosch und später von Debré (158) hervorgehobene starke Beteiligung der Frauen ist um so bemerkenswerter, als daraus wegen der vorzugsweisen Betätigung der Frau im Haushalt eine nicht unerhebliche Gefahr für die Umgebung entstehen kann. Nicht uninteressant im Hinblick auf die Entstehungsursache der Dauerausscheidung ist ferner die Erfahrung, dass von den weiblichen chronischen Typhuswirten 82% verheiratet waren, während von den temporären Typhuswirten die Minderzahl (46%) verheiratet war. Die verschiedenen Lebensalter sind an der chronischen Bazillenausscheidung durchaus ungleich beteiligt. Nach den statistischen Angaben von Prigge (610) nimmt die Wahrscheinlichkeit, Dauerausscheider zu werden, mit dem steigenden Lebensalter erheblich zu. Kinder im Alter von 1—14 Jahren haben 60mal mehr Aussicht, im bakteriologischen Sinne zu genesen, als Erwachsene von 60—74 Jahren. Schliesslich sei noch erwähnt, dass Fornet (214) gelegentlich ein familienweises Auftreten der Dauerausscheidung beobachten konnte. Bisher wurden im Typhusbekämpfungsgebiet 31 solche Familien festgestellt.

Über die Dauer der Typhusbazillenausscheidung lassen sich heutzutage sichere Angaben nur schwer machen, weil die Beobachtungszeit für die restlose Beantwortung dieser Frage zu kurz ist. Nach Prigge (610) pflegt die mehrere Jahre anhaltende Ausscheidung seltener aufzutreten als die kürzere Ausscheidungsdauer. Unter den ständig kontrollierten Dauerausscheidern im Typhusbekämpfungsgebiet beherbergten 54 die Bazillen seit 2—4 Jahren und 17 seit 5—9 Jahren. Als längste Ausscheidungsdauer liess sich in einem Falle die Zeit von 70 Jahren annehmen unter Zugrundelegung des Datums der überstandenen Typhuserkrankung.

Es ist ohne weiteres verständlich, dass ein Mensch, der die Bazillen in der beschriebenen Weise beherbergt und oft in grossen Mengen, ja fast in Reinkultur ausscheidet, zu einer beträchtlichen Gefahr für seine Umgebung werden muss, und das um so mehr, als es sich meist um äusserlich völlig gesunde Personen handelt, die ungestört ihrem Berufe nachgehen können. Nimmt man die Zahl der durch Typhuswirte verursachten Infektionen, wie sie bei der Typhusbekämpfung festgestellt worden sind, als Masstab für die Gefährlichkeit der Keimträger, so würde das ein Bild ergeben, wie es den tatsächlichen Verhältnissen kaum entsprechen dürfte. Nach Frosch (229) gingen im Verlaufe von 3 Jahren von 310 Typhuswirten 4,11% sämtlicher beobachteten Infektionen aus. Diese Zahl lässt die Gefährlichkeit der Typhuswirte zum mindesten in einem recht zweifelhaften Lichte erscheinen. Es ist aber zu berück-

sichtigen, dass bei dem Auftreten von Typhuserkrankungen die Ermittlung von Dauerausscheidern, welche die Infektion verursacht haben könnten, nur verhältnismässig selten gelingt, und dass ein erheblicher Teil der bisher unaufgeklärten Fälle sich wahrscheinlich auf unbekannte Keimträger zurückführen lassen wird [Fornet (214), Prigge (610), G. Mayer (505), v. Drigalski (171)]. Welche grosse Bedeutung den Dauerausscheidern für das endemische Vorkommen des Typhus beizumessen ist, zeigen die Erfahrungen von Schumacher (703), der durch die systematische Untersuchung der ganzen Einwohnerschaft im Orte Cröv a. d. Mosel 7 neue Dauerausscheider feststellen konnte, auf die sich noch nachträglich ein grosser Teil der vorher ungeklärt gebliebenen Erkrankungen (44,4 %) direkt oder indirekt zurückführen liess.

Noch augenfälliger als bei ganzen Ortschaften tritt die Bedeutung der Typhuswirte bei einzelnen Häusern und geschlossenen Anstalten zutage. Bei den sogen. „Typhushäusern“, in denen neu hinzuziehende Personen überaus häufig an Typhus erkranken, lässt sich die Ansteckungsquelle fast regelmässig auf einen im Hause wohnenden Dauerausscheider zurückführen, wie auch die neueren Beobachtungen wieder gezeigt haben [v. Drigalski (171), G. Mayer (505), Seitz (711), Huggenberg (335), Hilgermann (315), Forster (218)]. Ebenso sind die Typhuswirte für das endemische Vorkommen des Typhus in geschlossenen Anstalten allein verantwortlich zu machen, wie weiter unten noch zu erörtern sein wird [Eccard (181), Lemke (426), Zweig (839), Lentz (430), Ledingham (415), Böttticher (81), J. Müller (547) u. a.].

Es würde verfehlt sein, wenn man die Gefährlichkeit der Bazillenträger bei allen Personen auf die gleiche Stufe stellen wollte. Alle in geistigen oder technischen Berufen tätigen Typhuswirte sowie alle Dauerausscheider, die sich stets der peinlichsten Sauberkeit befleissigen, werden in der Regel, wie die Erfahrung gezeigt hat, nicht oder nur selten zu Infektionen in ihrer Umgebung Veranlassung geben. Wesentlich ernster hingegen ist die chronische Bazillenausscheidung zu beurteilen, wenn es sich um Typhuswirte handelt, die dauernd im Haushalte tätig sind oder sich mit der Herstellung und dem Vertriebe von Nahrungsmitteln, die für den Massenkonsum bestimmt sind, beschäftigen. Wenn diese Person ihre Hände vor Ausübung ihrer Tätigkeit nicht einer sorgfältigen Säuberung unterzieht, liegt immer die Gefahr nahe, dass die an den Händen haftenden Typhuskeime, deren Zahl wohl meist nur eine recht geringe sein wird, in das Nahrungsmittel gelangen und sich hier unter günstigen Bedingungen in kurzer Zeit erheblich vermehren.

Am meisten gefährdet ist in dieser Hinsicht von den gebräuchlichen Lebensmitteln die Milch, sofern sie mit Personen in Berührung kommt, die in ihrem Körper Typhusbazillen beherbergen. Diese Gefahr

ist um so ernster zu beurteilen, als die Milch, entsprechend der Entwicklung des wirtschaftlichen Lebens, heutzutage in den Städten nicht mehr von den Einzelproduzenten an das Publikum verkauft wird, sondern Milchmengen aus kleineren Einzelbetrieben von grossen Sammelmolkereien zusammengekauft und hier zusammengegossen werden. Wenn nun unter den zahlreichen Lieferanten eines derartigen Grossbetriebes sich ein Bazillenträger befindet, von dem typhusbazilleninfizierte Milch zur Ablieferung gelangt, so liegt es auf der Hand, dass eine Infektion der Gesamtmilch möglich wird und eine nicht geringe Gefährdung der Konsumenten zu befürchten ist. Die Richtigkeit dieser Auffassung konnte auch in den letzten Jahren wieder durch zahlreiche Einzelbeobachtungen bestätigt werden [Scheller (680), Stott (752), Lamsdan und Woodward (407), Haskell (301), Mandelbaum (487), Gruber (282), B. Fischer (198), Mellin (520), Jordan und Irons (342), Bolduan und Noble (85), Bigelow (63), Dorgan (175), Suber (758), Bitter (67) und Trask (768)]. Als besonders interessant sei die von Mandelbaum (487) und Gruber (282) verfolgte und beschriebene Milchepidemie kurz erwähnt. Die Epidemie ging von einer Melkerin aus, die als Trägerin der Mandelbaumschen Metatyphusbazillen ermittelt werden konnte. Dass sie in der Tat als Ursache von ca. 150 Typhuserkrankungen in München anzusprechen war, liess sich dadurch beweisen, dass ebenso wie bei ihr auch bei allen anderen Typhuskranken Metatyphusbazillen gefunden wurden.

Nicht minder gross ist die Gefährlichkeit der Bazillenausscheider, wenn es sich um Personen handelt, die im Haushalte und besonders in der Küche beschäftigt werden. Zahlreiche Erfahrungen der letzten Zeit haben wieder gezeigt, wie derartige Personen immer wieder sowohl zu Einzelerkrankungen als auch zu Hausepidemien Veranlassung geben können [Dennemark (163), Hecker und Otto (303), Ustvedt (785), Davies und Hall (154), Woodhouse (829), Bernhuber (55) und Park (584)]. Interessant und vor allem die gefährliche Rolle der Keimträger absolut beweisend, war die Tatsache, dass sowohl in den Nahrungsmittelbetrieben als auch in den Haushaltungen weitere Erkrankungen nicht mehr zur Beobachtung gelangten, sobald die Ansteckungsquelle in dem Dauerausscheider entdeckt und durch Aufgabe der gewohnten Beschäftigung unschädlich gemacht worden war.

Ebenso wie durch die Vermittlung von Nahrungs- und Genussmitteln haben die Bazillenträger auch auf direktem Wege zahlreiche Infektionen hervorgerufen [Baumann (40), Brückner (99), Bitter (67), Dean (156), Gregg (276), Ast (27) Göhring (267), Huggenberg (335), Jundell (349), G. Mayer (505), v. Leliwa (418), Rommeler (649), Seitz (711), Schroeter (697), Schumacher (703), Schönbrod

(688), Stade (736), Suber (758) und Troeger (772)]. Zu den direkten Kontaktinfektionen lassen sich auch alle diejenigen Fälle rechnen, die in geschlossenen Anstalten mit dortigen Typhuswirten in Verbindung zu bringen waren. Während in früherer Zeit in derartigen Anstalten der Typhus endemisch herrschte und sich trotz aller Bemühungen nicht ausrotten liess, ist es neuerdings wohl fast ausnahmslos gelungen, der jährlichen Wiederkehr der Seuche Einhalt zu gebieten, nachdem einmal die verderbliche Rolle der Dauerausscheider erkannt worden war. Die Richtigkeit dieser Anschauung konnten auch in den letzten Jahren wieder zahlreiche Autoren durch ihre Beobachtungen bestätigen [Böttcher (80), Ast (27), Eccard (181), Forster (218), Günther und Böttcher (283), Ledingham (415), J. Müller (547), Lentz (430), Neisser (557) und Zweig (839)]. Besonders in den Irren- und Pflegeanstalten, wo eine strenge Absonderung der ermittelten Typhuswirte von den übrigen Pfleglingen durchführbar ist, hat sich die Richtigkeit der Kochschen Grundsätze auf das Glänzendste beweisen lassen. Wie schon erwähnt, wird es wohl ausnahmslos gelingen, bei peinlicher Durchführung aller für die wirksame Tpyhusbekämpfung gültigen Massnahmen in einer geschlossenen Anstalt, in welcher bisher der Typhus endemisch geherrscht hat, die Seuche vollständig zum Erlöschen zu bringen.

Die Gefährlichkeit der Typhusbazillen eines Dauerausscheiders richtet sich nicht nur gegen die Umgebung, sondern auch gegen den eigenen Wirt. Eine Reihe von Beobachtungen der letzten Jahre [Kamm (353), G. Mayer (505), Busse (108), Bindseil (65), Sage (672), Arnsperger (22), Loele (463), Laubenheimer (410) und Hammond (296)] spricht dafür, dass die Typhusbakterien, zumal wenn der Organismus durch ein anderes Leiden geschwächt ist, von ihrem Herde aus in die Blutbahn eindringen und den gesamten Körper überschwemmen können. Kommen derartige Fälle ad exitum, so ergibt die Autopsie das Bild der Typhusseptikämie, wie es oben bereits beschrieben worden ist.

Wenn auch derartige Schädigungen des Typhuswirtes durch die eigenen Bazillen beobachtet worden sind, so sind sie doch nur als Seltenheiten anzusehen. Im allgemeinen lässt sich sagen, dass dem Dauerausscheider ernste Gefahren aus seinem Zustande wohl nicht erwachsen werden. Das lässt sich einerseits durch eine gewisse Immunität des Typhuswirtes [Fornet (212)] erklären, andererseits durch die Möglichkeit einer allmählichen Virulenzabnahme der Typhusbakterien. Für eine Virulenzabschwächung, wie sie auch Hilgermann (315) annehmen zu dürfen glaubt, würden sich vielleicht die oben erwähnten Untersuchungen von E. Levy und Gaehtgens verwerten lassen. Letztere konnten beim Vergleich von Bazillenträgerstämmen mit Typhuskrankenstämmen

im Phagozytoseversuch eine grössere Phagozytierbarkeit der Dauerausscheiderkulturen feststellen, woraus der Schluss auf eine geringere Virulenz mit aller Vorsicht gezogen werden darf.

c) Übertragungswege.

1. Direkte Infektion.

Die einzige Quelle des Typhus ist der typhusbazillenführende Mensch. Von ihm aus gelangen die Typhuskeime in die Umgebung und können nun einerseits auf direktem Wege mittelbar und unmittelbar Kontaktinfektionen auslösen, andererseits indirekt mittels geeigneter Vehikel auf andere Personen übertragen werden.

Der Kontaktinfektion kommt bei der Weiterverbreitung des Abdominaltyphus zweifellos die grösste Bedeutung zu. Wesentlich wird das Umsichgreifen der Seuche begünstigt durch Schmutz und Unsauberkeit, wie Brückner mit Recht hervorhebt. Indes können wir Brückner (101) nicht unbedingt zustimmen, wenn er daneben der Kontaktinfektion eine erheblichere Bedeutung absprechen will. Gerade die Erfahrungen der letzten Jahre haben wieder die überragende Wichtigkeit der Kontaktinfektion bewiesen. Solbrig (727) konnte unter 433 Fällen bei 168 = 39% Ansteckung durch Kontakt feststellen gegenüber 18% Wasser- und 7% Milchinfektionen. Hingegen wurden nach Anderson (14) 40% der Typhusfälle in den Vereinigten Staaten durch Wasser, 30% durch Kontakt und 25% durch Milch verursacht. Kayser (357) konnte in der Stadt Strassburg die Infektionsquelle in 26,3% der Fälle auf Kontakt mit Kranken und Bazillenträgern, in 26,7% auf Milch und in 14,6% auf Wasser zurückführen. Schönbrod (688) misst dem Kontakt die wichtigste ätiologische Rolle zu auf Grund von Ermittlungen bei 2061 Erkrankungen im Regierungsbezirke Potsdam bei. Die wichtigste Aufklärung über die Bedeutung der Kontaktinfektionen haben indes die im Typhusbekämpfungsgebiet an einem grossen Krankenmateriale gesammelten Erfahrungen gebracht. Nach Frosch (229) wurden hier bis zum Jahre 1907 von allen aufgeklärten Typhusfällen 65,6% durch Kontakt hervorgerufen, nach v. Drigalski (171), dessen Angaben sich auf die Jahre 1904 bis 1909 erstrecken, 64,7%. Fornet (214) gibt die Zahl der Kontaktinfektionen für das Jahr 1908 mit 76% und für 1909 mit 67% aller aufgeklärten Typhusfälle an.

Die Kontaktinfektion erfolgt entweder unmittelbar von Person zu Person oder mittelbar durch Gegenstände, die von dem Erkrankten benutzt worden sind. Meist wird sich die Ansteckung auf die nähere Umgebung des Patienten beschränken, in selteneren Fällen [nach Fornet (214) in 5%] werden die Krankheitskeime auch auf weitere Ent-

fernungen verschleppt. Die Übertragung der Krankheitskeime bei der unmittelbaren Kontaktinfektion wird wohl meist durch die infizierten Hände erfolgen, nach Klinger (375) unter 1397 Fällen 1315mal. In zeitlicher Hinsicht unterscheidet man gegenüber den Ansteckungen, die während des Fieberstadiums erfolgen, die sogen. Früh- und Spätkontakte, von denen bereits oben die Rede war.

Eine geringere Bedeutung als den unmittelbaren Kontakten können wir den mittelbaren beimessen. Als Übertragungsmöglichkeiten erwähnt v. Drigalski (171) in dieser Hinsicht gemeinschaftliche Bettenbenutzung, infizierte Wäsche, Kleider und Schuhwerk des Kranken, Badewasser, gemeinsame Benutzung von Ess- und Trinkgeschirr, von Aborten und Nachtgeschirr. Auch Nieprascbk und Conradi nehmen die Möglichkeit einer Ansteckung durch infiziertes Schuhwerk an.

Zu den Kontaktinfektionen in weiterem Sinne können die fötalen sowie die Autoinfektionen der Typhuswirte gezählt werden, die bereits oben besprochen worden sind.

2. Indirekte Infektionen.

Gegenüber der direkten Ansteckung tritt, wie bereits aus den oben angeführten Zahlen hervorgeht, die indirekte an Bedeutung zurück. Der Hauptgrund dafür ist wohl darin zu suchen, dass von einer eigentlichen Vermehrung der Typhusbazillen ausserhalb des menschlichen Körpers keine Rede sein kann. Allerdings ist einwandfrei festgestellt worden, dass sich die Typhuskeime unter günstigen Bedingungen in der Aussenwelt monatelang lebensfähig erhalten können. Zu einer eigentlichen Vermehrung kommt es aber erst, wenn die Bakterien in ein Nährmedium gelangen, wo sie sich ungehindert entwickeln können.

Die erste Stelle nimmt in dieser Hinsicht das Wasser ein. Früher wurde diese Bedeutung bei weitem überschätzt, indem man annahm, dass die Weiterverbreitung des Typhus fast ausschliesslich durch das Wasser erfolge. Heute wissen wir, dass diese Annahme in einem solchen Umfange nicht zutrifft. Zwar können sich die Typhusbakterien unter geeigneten Bedingungen eine bestimmte Zeit im Wasser halten, doch gehen sie infolge der Konkurrenz der anderen Wasserbazillen und des Mangels an Nährstoffen in relativ kurzer Zeit zugrunde. Während ihre Lebensdauer in fliessendem Wasser in der Regel nur auf wenige (5—10 Tage) beschränkt ist, scheinen sie sich in stagnierendem Wasser (Brunnen) länger halten zu können. In dem Schlamm von Sandfiltern konnten sie von Almquist (7) und Küster (398) nachgewiesen werden. Besonders lang ist ihre Lebensdauer in reinem Wasser, sie kann bis zu mehreren Monaten betragen. Hingegen werden sie im Wasser, welches

zahlreiche Protozoen beherbergt, von diesen in verhältnismässig kurzer Zeit vernichtet [Schepilewski (681)]. In destilliertem Wasser halten sich nach den Untersuchungen von Levi della Vida (438) die Typhuskeime nicht länger als 10 Tage. Bessere Lebensbedingungen bieten ihnen Mineralwässer, die verschiedene Salze gelöst enthalten, in einer Konzentration, die derjenigen einer 0,5%igen Kochsalzlösung entspricht. Die Lebensdauer der Typhusbazillen ist um so kürzer in solchen Wässern, je mehr das Kochsalz die anderen Salze überwiegt. In Trinkwasser können Typhusbazillen bis zu 2 Monaten am Leben bleiben und ihre Pathogenität bewahren. Ferner konnte Küster (398) die Typhuserreger in Sodawasser nachweisen, das aus infiziertem Leitungswasser hergestellt war.

Für den Nachweis der Typhusbazillen im Wasser eignet sich ganz besonders gut das von Müller angegebene und schon im vorigen Bericht erwähnte Fällungsverfahren mit Eisenoxychloridlösung. Ausserdem sind eine Reihe von anderen Methoden von verschiedenen Autoren bekannt gegeben worden. Lemke (427) empfiehlt zur Züchtung die Brutwärme, die von zahlreichen Wasserkeimen nicht vertragen wird. Die Darmbakterien (Koli) können durch Malachitgrünzusatz, die Wasserbakterien z. B. durch Kochsalz (3—5%) gehemmt werden. Auf 100 ccm einer lackmusneutralen oder schwachsauren Bouillon werden bei hoher Keimzahl der Wasserprobe und 5% Kochsalzzusatz 0,05 bis 0,1 ccm, sonst ungefähr 0,2 bis 1,4 ccm einer Machalitgrünlösung (Marke Ia) 1 : 120 hinzugefügt. Von jeder Lösung werden ca. 15 ccm in ein Reagenzglas gefüllt und mit 0,5 ccm Wasser beimpft. Es werden also jedesmal mehrere verschieden starke Malachitgrünlösungen benutzt. Mit Salzsäure wird angesäuert. Die Konkurrenzbakterien werden nur vorübergehend gehemmt, die Typhuskeime erhalten also nur einen Vorsprung von wenigen Stunden, der überdies von manchen Konkurrenzbakterien eingeholt wird. Versuche mit künstlich infiziertem Wasser ergaben befriedigende Resultate. Kaczynski (352) filtrierte künstlich infiziertes Leitungs- und Brunnenwasser und konnte bei nachfolgender Eintauchung der Filter in reine Galle als Anreicherungsmittel die Typhusbazillen wieder finden. Dieser Nachweis liess sich noch führen, wenn ein Typhuskeim auf 175000 Wasserkeime kam. Jackson und Melia (337) benutzen zur Anreicherung Galle und Milchzucker, die nur Typhus- und Kolibakterien gedeihen lassen, die anderen Keime aber zurückdrängen. Koli bildet Gas und Säure. Die zunehmende Säurebildung beschränkt auch das Koliwachstum, schädigt aber die Typhusbakterien nicht. Mittels der Komplementbindungsreaktion suchten Volpino und Cler (801) die Typhuskeime im Wasser nachzuweisen. Sie filtrierten das Wasser durch Chamberlandkerzen, schabten die Kerzenoberflächen mit

groben Bürstchen ab und schwemmten dieses Material in etwas Kochsalzlösung auf. Nach vorheriger Prüfung der hämolytischen und antikomplementären Eigenschaften dieses Antigens wurde die Komplementbindungsreaktion mit einem Typhusimmunserum ausgeführt. Wichtig ist es, wie Volpino und Cler (802) betonen, viel Wasser für die Untersuchung zu verwenden. Wenn in einem ccm Wasser 6,1 Keime enthalten sind, müssen 1000 Liter Wasser verarbeitet werden. Diese Angaben konnten von Rösler (645) sowie von Satta und Vanzetti (677) nicht bestätigt werden; letztere sprechen der Volpino-Clerschen Methode jede praktische Bedeutung ab.

Der Nachweis der Typhusbazillen im Wasser ist bei Gelegenheit von Typhusepidemien auch in den letzten Jahren wieder einer Reihe von Autoren gelungen. Über positive Befunde berichten Brekle (92a), Simonds (722), Kaczynski (352), Schopohl (691) und G. Mayer (505). Dass aber der Bazillenbefund im Wasser nicht immer zu Erkrankungen zu führen braucht, geht aus den Beobachtungen von Konrich (380) hervor. Dieser fand die Typhusbazillen in zwei Brunnen, deren Wasser die Epidemien aber nicht verursacht hatte; die Infektion der Brunnen erfolgte in beiden Fällen von Aborten aus durch das Erdreich hindurch.

In das Wasser gelangen die Typhusbazillen mit den infizierten Exkrementen des Menschen bzw. mit infizierten Abwässern, die entweder in mangelhaft angelegte Brunnen abfliessen oder bei ungenügender Filtration in zentrale Wasserversorgungsanlagen aufgenommen werden können. Charakteristisch für Trinkwasserepidemien sind nach Anderson (14) die explosiven Ausbrüche, ferner die einer bestimmten Wasserquelle entsprechende Verbreitung und die Verschonung der jüngsten Kinder und der nicht wassertrinkenden Personen. Indes dürfen andererseits auch Epidemien, welche diesen Charakter zeigen, nicht immer ohne weiteres als Trinkwasserepidemien angesprochen werden. Ein Beispiel dafür ist die von Meinicke und Schumacher (518) beschriebene Epidemie von Rassweiler, die ein rasches Ansteigen der Kurve und einen jähen Abfall nach kurzem Höhestadium zeigte. Trotz dieses charakteristischen Verlaufes liess sich durch sorgfältige Analyse der Einzelfälle feststellen, dass es sich nicht um eine Wasser-, sondern um eine Kontaktepidemie handelte. Sehr sorgfältige Untersuchungen sind deshalb, wie auch Gärtner (248) betont, am Platze, wenn es sich um die Beurteilung einer Wasserepidemie handelt. Auch Houston (333) führt an, dass in London die Zeit der grössten Verunreinigung des Wassers und der meisten Typhusfälle nicht zusammenfällt; demnach ist nicht anzunehmen, dass das Wasser immer die Hauptrolle bei der Entstehung der Typhusepidemien spielt.

Auch in den letzten Jahren sind wieder eine Reihe von Typhusepidemien beschrieben worden, die mit mehr oder minder grosser Wahrscheinlichkeit auf eine Verseuchung des Wassers zurückgeführt werden muss [Bass (36), Dybowski (179), Gamalej (256), Jordan und Irons (343), Schopohl (691), Simonds (722) und Ungar (784)]. In Analogie mit der Trinkwasserinfektion sind diejenigen Ansteckungen zu setzen, die durch typhusbazilleninfiziertes Spülwasser verursacht werden. Eine Reihe von Beobachtungen [Jordan und Irons (343), Paquet (582), Solbrig und Scheu (728), Thompson (765)] zeigt, dass dieser Infektionsmodus in Haushaltungen, Molkereien, Gastwirtschaften etc. gar nicht selten vorkommt und dass besonders durch eine derartige Verunreinigung der Milch eine Weiterverbreitung des Typhus erfolgen kann.

Ebenso wie durch das Wasser können die Typhusbazillen unter geeigneten Umständen auch durch alle Nahrungsmittel weiterverschleppt werden. Besonders bietet die Milch dem Typhusbazillus äusserst günstige Wachstumsbedingungen und ist darum, wie schon oben erwähnt, recht häufig als Infektionsquelle ermittelt worden. Charakteristisch für die Milchepidemien ist der plötzliche Ausbruch der Seuche unter den Konsumenten einer Molkerei und das vorwiegende Befallenwerden von Kindern und weiblichen Dienstboten, die hauptsächlich an dem Milchgenuss beteiligt sind [Anderson (14), Schuster (706)]. Nach den Untersuchungen von Heinemann und Glenn (306) sowie Rosenau, Milton und Mc Coy (653) kommt zwar der rohen Milch eine geringe bakterizide Wirkung zu, diese Fähigkeit bleibt aber bei 37° nur 8—10 Stunden und bei 15° etwas länger, aber weniger ausgesprochen erhalten. Durch Erhitzen auf 56° wird sie vermindert und durch Erwärmung auf 75—80° völlig vernichtet. Gelangen also Typhusbazillen in eine derart erhitzte Milch, so haben sie die Möglichkeit, sich ungehemmt zu entwickeln. Der Nachweis der Typhusbazillen in Milch ist auch in den letzten Jahren wieder einer Reihe von Untersuchern gelungen. Über einen positiven Bazillenbefund in Milch, die als Ursache einer Epidemie anzusprechen war, berichten Isabesco (347), Neumann (563) und Stokvis (749). Jackson und Melia (337) empfehlen für die Züchtung die Anreicherung in milchzuckerhaltiger Galle.

Weniger gross als bei der Milch ist die Gefahr, die für die Konsumenten durch Infektion mit Typhusbazillen entsteht, bei den Milchprodukten. Cannata und Mitra (116) sowie Northrup (573) konnten feststellen, dass gewisse Milchfermente eine ausgesprochene antibakterielle Wirkung gegenüber Typhusbazillen besitzen; auch Potter (605) konnte einen geringen, wachstumshemmenden Einfluss der gewöhnlichen Milchsäurebazillen auf Typhuskeime feststellen. Nach Potter

aber befreit der Zusatz dieser Bakterien zu künstlich infizierter Typhusmilch diese keineswegs von ihrer Infektiosität. Immerhin lässt sich sagen, dass Buttermilch infolge ihres hohen Säuregehaltes von vornherein einen ungeeigneteren Nährboden für Typhusbazillen abgibt als Voll- bzw. Magermilch. Ein Wachstum der Typhuskeime hört nach v. Drigalski (171) in der Buttermilch auf bei einem Säuregrade von 3 bis 6 ccm $^1/_{10}$ Natronlauge. Anders liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Vitalität der Typhuskeime in Butter und Käse. Gaffky (249) äussert sich in einem Gutachten dahin, dass Typhusbazillen sich in Süssrahmbutter und Süssmilchquark lebensfähig erhalten können, wenn die Säurebildung durch geeignete Massnahmen hintangehalten wird. Von saurer Rahmbutter, saurem Milchquark und ausgereiftem Käse sei eine Typhusverbreitung nicht zu befürchten. Nach den Beobachtungen von Lemke (428) halten sich die Typhuskeime auf genussfertigem Käse bis zum Ende der dritten Woche, auf feuchtem Käse bis zu 32 Tagen. Auf Käse, der aus typhusbazillenhaltiger Milch bereitet war, liessen sich die Typhuskeime bis zum 12. Tage nachweisen, auf Käse aus spontan geronnener Milch bis zum vierten Tage. In der Molke, die bei 3—5° C aufbewahrt wurde, fanden sich Typhusbazillen noch am 17. bzw. 8. Tage. Dass in der Tat die Typhusübertragung durch Rahm-, Butter- und Käsegenuss möglich ist, zeigt eine Beobachtung von Bergey (51), der bei einer Typhusepidemie in acht verdächtigen Butterproben die Krankheitserreger nachweisen konnte.

Auch in den letzten Jahren sind wieder eine Reihe von Typhusepidemien beobachtet worden, die auf den Genuss infizierter Milch zurückgeführt werden mussten, und die die gefährliche Rolle der Sammelmolkereien bei der Weiterverbreitung der Seuche bewiesen haben. Ausser den schon oben angeführten Angaben seien hier genannt die Erfahrungen von Anderson (14), Böhm (77), Burmeister (107), Bolduan und Noble (85), Heinemann (305), Jordan und Irons (342), Lewerenz (448), Mandelbaum (487), Neumann (563), Paquet (582), Picmann (600), Solbrig und Scheu (728), Schuster (706) und Thiersch (763).

Von anderen Nahrungsmitteln haben als Typhusüberträger besonders die Austern und Muscheln eine grosse Bedeutung erlangt. Auf ihren Genuss musste auch in den letzten Jahren wieder, da nach Lage der Dinge andere Infektionsmöglichkeiten auszuschliessen waren, eine Reihe von Erkrankungen und Epidemien zurückgeführt werden [Pattin (586), Péchère (589), Buchan (103, 104), Popp (602), Stiles (747), Gage (250)]. Dass infizierte Weichtiere bei der Typhusverbreitung unter Umständen eine nicht unbedeutende Rolle spielen können, geht aus den Angaben von Buchan hervor, dass von 855 Typhusfällen in

Birmingham im Verlaufe von 5 Jahren wahrscheinlich 124 = 14,5% auf den Genuss von Miessmuscheln zurückzuführen waren. Der bakteriologische Nachweis von Typhusbazillen in Austern und Muscheln ist auch in den letzten Jahren wieder mehrfach geführt worden (Buchan, Stiles). Einen Anhaltspunkt für die mögliche Gegenwart von Typhuskeimen soll nach Gage die Anwesenheit von Kolibakterien ergeben, da die Widerstandsfähigkeit beider Bakterienarten annähernd gleich ist. Wenn die Mikroorganismen innerhalb der Muschel sitzen, werden sie durch Kochen in der gewöhnlichen Weise nicht immer abgetötet. Selbst ein vierstündiges Erhitzen im Dampf von 100° macht die Muscheln nach Buchan nicht völlig keimfrei. Gage hält Muscheln mit 50% Kolinachweis mit Wahrscheinlichkeit für gefährlich verunreinigt, mit 20% Kolibefund hingegen für unbedenklich. Fabre-Domergue (194) sowie Bodin und Chevrel (76) fanden, dass der Aufenthalt von Austern im Meerwasser, das durch ein nicht unter Wasser gesetztes Sandfilter filtriert ist, nach 6 Tagen sicher zu einer bakteriellen Reinigung (Koli, Typhus) führt, so dass die Austern dann ohne Gefahr genossen werden können. Nach Remlinger und Nouri Osman (627) können auch Fische, die in infiziertem Wasser leben, Typhusbakterien aufnehmen und dadurch Epidemien verursachen. Eine wirkliche Gefahr ist hieraus wohl aber kaum zu befürchten, weil bei der Zubereitung der Fische die pathogenen Keime immer zerstört werden.

Ausser den genannten kann noch eine Reihe von anderen Nahrungsmitteln gelegentlich die Übertragung von Typhuskeimen vermitteln. Die Infektion erfolgt dabei wohl vornehmlich durch die typhusbazillenführende Hand von Kranken oder Keimträgern, die mit den betreffenden Nahrungsmitteln in Berührung kommen. Finden die Bakterien auf dem neuen Nährsubstrat geeignete Existenzbedingungen, so können sie tagelang lebensfähig bleiben und zu zahlreichen Erkrankungen Veranlassung geben. Eine Epidemie, die durch infizierten Kartoffelsalat hervorgerufen wurde, haben Hecker und Otto (303) beschrieben. Bekannt ist ferner die Typhusepidemie bei dem Hanauer Eisenbahnregiment (780), die durch eine Bazillenträgerin verursacht wurde; letztere war in der Küche bei der Zubereitung von Kartoffelsalat beschäftigt worden. Auch Schmiz und Kessler (686) führen eine Typhusepidemie bei einem Dragonerregiment auf den Genuss von Kartoffelsalat zurück, der von einer Typhusausscheiderin hergerichtet worden war und vor dem Essen stundenlang am warmen Herd gestanden hatte. Typhusbazillen wurden allerdings weder im Salat nachgewiesen, noch in den Fäzes der Ausscheiderin, die nur eine positive Agglutination für Typhusbazillen hatte. Auch auf Fleischwaren können sich Typhusbazillen lange lebensfähig erhalten. Nach Maurel (501) bleiben die

Mikroben auf Fleischpasteten und Würsten mindestens 48 Stunden vermehrungsfähig, nach Hirschbruch und Markgraf (323) auf Rind-, Kalb-, Hammel- und Schweinefleisch und Kalbsleber sogar über 50 Tage. G. Mayer (505) beschreibt eine durch einen typhuskranken Fleischer vermittelte Wurstinfektion. Ferner berichten Hirschbruch und Markgraf (322) über eine Typhusepidemie in Klein-Rosseln. Als Infektionsquelle wurde ein Fleischwarengeschäft ermittelt, aus dem alle Erkrankten Fleisch- und Wurstwaren bezogen hatten und in dem die Mutter des Ersterkrankten als Kinderwärterin bedienstet war. Der Nachweis von Typhusbazillen auf den Fleischwaren wurde allerdings nicht geführt. Eine Übertragung der Typhuskeime kann ferner auch durch Gemüse erfolgen, das mit typhusbazillenhaltigem Dünger in Berührung gekommen ist. Versuche in dieser Hinsicht wurden von Creel (144) angestellt. Salat und Radieschen wurden in Boden eingesät, und dieser kurz darauf mit typhusbazillenhaltigen Fäzes oberflächlich infiziert. Auf den entwickelten Pflanzen konnten Typhusbazillen nachgewiesen werden. Die Lebensdauer der Keime betrug unter den genannten Bedingungen 31 Tage im Maximum.

Weniger zu befürchten ist die Weiterverbreitung der Typhusbazillen durch alkoholische Getränke, wenn auch nicht völlig auszuschliessen. Sachs-Müke (667) konnte feststellen, dass Typhusbazillen im Flaschenbier bei Keller- und Zimmertemperatur 2—5 Tage am Leben bleiben. Trotz Nachgärung und dadurch gesteigerter Säurebildung können sie sich aber im nichtgefüllten Flaschenhalse und am Gummiring längere Zeit infektionstüchtig halten. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen stehen die Angaben von Voigt (800), der eine Typhusepidemie in einer Stadt und 6 umliegenden Ortschaften auf Braunbier als einziges, allen Orten gemeinsames Genussmittel zurückführen zu dürfen glaubte.

In den Boden, aber auch gelegentlich in das Wasser gelangen die Typhusbazillen mit Dünger, Abortgrubeninhalt und Jauche. Zwar kommt es hier zu keiner eigentlichen Vermehrung, doch können sich die Keime unter günstigen Bedingungen längere Zeit infektionstüchtig halten. Auch in den letzten Jahren wieder sind eine Reihe von Beobachtungen gemacht worden, welche die Infektionsmöglichkeit durch typhusbazillenhaltigen Abortgrubeninhalt einwandfrei beweisen [Fürbringer und Stietzel (230), Brückner (96), O. Mayer (507), Küster (398)]. Die Lebensdauer der Keime in den Fäkalmassen ist recht bedeutend. Nach der Angabe von Fürbringer und Stietzel (230) hatten sich die Keime in der Abortgrube mindestens 40 Tage gehalten; über einen gleichen Befund berichtet Brückner. Galvagno und Calderini (255) konnten als durchschnittliche Lebensdauer von Typhus-

bazillen in Gruben und Tonnen etwa 3 Wochen nachweisen. Nach Symanski (760) sterben Typhuskeime selbst nach grosser Einsaat in gefüllten Abortgruben nach 4—6 Wochen spontan ab, bei kolireichen Fäkalien noch früher. Neumann und Mosebach (564) geben an, dass sich Typhusbazillen in schwach alkalisch reagierenden Fäkalien-Uringemischen über 39 Tage lebensfähig halten können. Von der Oberfläche dringen die Bazillen schnell in die Tiefe vor. In der 3 cm dick gefrorenen oberen Grubenschicht war selbst nach 69 Tagen nur eine unerhebliche Abnahme festzustellen. Nach Morgan und Harvey (539) halten sich Typhusbazillen im Innern der Kotstücke bis zu 18 Tagen. Eine lange Persistenz in den Abortgruben von Typhushäusern konnte auch Kühnemann (396) feststellen. Ebenso vermochte Mosebach (541) in 3 von 6 Abortgruben Typhusbazillen nachzuweisen, die wahrscheinlich von Dauerausscheidern stammten.

Über eine recht beträchtliche Lebensdauer scheinen Typhusbazillen ebenfalls im feuchten Erdboden zu verfügen [Almquist (6), Troili-Petersson (773)]. Frisch ausgeschiedene und in Jaucheform verteilte Typhusbazillen halten sich im natürlichen Erdboden nach Brummund 102) mindestens 4 Wochen lang am Leben.

Galvagno und Calderini (255) konnten sie unter ähnlichen Bedingungen an der Oberfläche des Bodens höchstens nach 20, in der Tiefe nach 40 Tagen nachweisen. Mair (481) fand die Typhusbakterien im unsterilisierten Erdboden noch nach 70—80 Tagen lebensfähig; im allgemeinen dürfte ihre Lebensdauer darin 20 Tage nicht viel überschreiten. Während Mair ferner feststellen konnte, dass die Typhuskeime in sterilisierter Erde bereits im Laufe von 11 Tagen zugrunde gingen, vermochte Troili-Petersson (773) eine reichliche Vermehrung in sterilisierten Extrakten von verwestem Seegras und Laub, ferner in den untersuchten Sinkstoffen und im Filterschlamm nachzuweisen.

Im Gegensatze zu der Beobachtung, dass Typhusbakterien gegen Austrocknung recht empfindlich sind, fand Hilgermann (316), dass die Keime im Stubenkehricht unter den verschiedensten Temperaturbedingungen über 40 Tage am Leben bleiben, im Kohlenaschenmüll sogar über 115 Tage. Hingegen waren sie in dem modernde Küchenabfälle enthaltenden Müll nach 4 Tagen nicht mehr nachweisbar. Bitter (69) stellte fest, dass Typhusmikroben in trockener Erde oder Sand innerhalb 8 Tagen zugrunde gehen. In denselben feuchten Substraten sind sie noch nach 60 Tagen lebensfähig.

Eine Übertragung und Weiterverbreitung der Typhusbakterien kann schliesslich auch durch Insekten vermittelt werden. Namentlich wird den Fliegen besonders von ausländischen Autoren eine wichtige Rolle bei diesem Infektionsmodus beigemessen [Wanhill (804), Trem-

bur (769), Bertarelli (57), Klein (371), Galli-Valerio (254), O. Mayer (507), Bormans (89), Woodhouse (829), Krontowski (391), Ainsworth (3). Über Bazillenbefunde berichtet Bertarelli (57) auf Grund der Untersuchung von einigen hundert Fliegen, die in Typhuskrankenzimmern gefangen worden waren; in 8 Fliegen wurden Typhusbazillen gefunden. Auch Klein (371) konnte in Fliegen aus der Umgebung Typhuskranker die Bazillen nachweisen. Krontowski (391) konnte aus dem Kot und dem Darm von Fliegen, die sich aus infizierten Larven entwickelt hatten, die Typhuskeime nicht isolieren; er hält es aber für sicher, dass erwachsene Fliegen als Typhusverbreiter angesehen werden dürfen. Nach den Untersuchungen von Ledingham (416) gelang der Typhusnachweis noch nicht in Puppen und Fliegen, die aus den mit Typhusbazillen gefütterten Fliegenlarven gezüchtet worden waren, offenbar wegen der störenden Gegenwart ähnlicher Bazillen. Die Isolierung glückte erst, als die Eier der zu züchtenden Fliegen einer Desinfektion mit Lysol unterzogen wurden; hier wurden die Typhusbazillen in Reinkultur gezüchtet. Wahrscheinlich kommt es im Innern der Puppen und Larven zu keiner wirklichen Vermehrung, weil die Bazillen hier nur wenig günstige Lebensbedingungen finden. Wenn demnach auch auf Grund der bisherigen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen die Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden kann, dass gelegentlich eine Übertragung der Typhuskeime durch Fliegen stattfinden kann, so wird man ihr andererseits doch auch keine zu grosse Bedeutung für die Praxis zusprechen dürfen. Wie Kutscher (401) mit Recht hervorhebt, wird es gerade in Häusern mit mangelhafter Abfällebeseitigung, in denen auch sonst häufig Unsauberkeit aller Art herrscht, nicht nur reichlich Fliegen, sondern auch ebensoviele Gelegenheiten zu anderen Ansteckungsarten geben. Ausser den Fliegen sollen gelegentlich auch Wanzen [Dutton (178)], Flöhe [Dutton (178) und Purdy (613)] und Läuse [Abe (1)] die Typhusinfektion von Mensch zu Mensch vermitteln können. Der Nachweis von Typhusbazillen im Darminhalt von Hunden, Ratten und Blutegeln ist oben bereits erwähnt worden; eine erhebliche Bedeutung wird man diesen Befunden in epidemiologischer Hinsicht kaum beizumessen haben.

XI. Typhusbekämpfung.

a) Allgemeine Massnahmen.

Die Typhusbekämpfung, deren Grundlage und Erfolge in einer kürzlich erschienenen umfangreichen Denkschrift ausführlich auseinandergesetzt worden sind, ist nach den Ausführungen von Schreiber (695)

teils eine direkte, teils eine indirekte. Die erstere befasst sich mit dem Abfangen und Unschädlichmachen des Infektionsstoffes, die letztere erstrebt die Beseitigung allgemeiner gesundheitlicher Missstände, welche die Übertragung und Weiterverbreitung der Krankheit begünstigen. Die indirekte Typhusbekämpfung ist demnach als ein Teil der allgemeinen Gesundheitspolizei und der staatlichen Fürsorgetätigkeit zu betrachten und wird ihre Aufmerksamkeit daher allen sanitären Übelständen zuwenden, wie sie in Stadt und Land überall häufig anzutreffen sind. Zu der Verbesserung der allgemeinen hygienischen Verhältnisse gehört vor allem die Beschaffung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und die Fäkalienbeseitigung. Wie wichtig diese Punkte sind, geht aus folgenden Angaben hervor. Mc Laughlin (511) stellte bei einem Vergleich der grossen Typhussterblichkeit der amerikanischen Grossstädte mit der viel geringeren der europäischen, speziell der deutschen, fest, dass in Pittsburgh die Typhusmorbidität konform mit der Verbesserung der Trinkwasserversorgung sank. Im Jahre 1910 hatten die mit filtriertem Wasser versorgten Stadtteile eine Mortalität von 13,4, die schlecht versorgten hingegen eine von 46,9 auf 100000 Einwohner. Nach Kober (377) sank in 7 amerikanischen Städten die Typhusmortalität nach Regelung der Wasserversorgung von 69,4 auf 19,8 pro 100000 Einwohner. Die grosse Bedeutung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und Kanalisation erläutert auch Kornstaedt (382) an dem Beispiele der Stadt Stralsund. Nur Lohmer (467) glaubt, dass die Typhusabnahme in Köln, abgesehen von einem Vorort, nicht mit der Einrichtung einer Wasserleitung und der Kanalisierung in Verbindung zu bringen sei. Diesen hier nur kurz gestreiften allgemeinen Massnahmen, welche sich auf die gesamte vom Typhus bedrohte Ortschaft beziehen, stehen die Bestrebungen gegenüber, die sich mit den Einzelfällen zur Verhütung eines weiteren Umsichgreifens der Seuche befassen.

b) Die eigentliche Typhusbekämpfung.

Die eigentliche Typhusbekämpfung wird ihr Hauptaugenmerk einerseits auf die Typhuskranken selbst richten, andererseits auf die Umgebung. In ersterer Hinsicht wird das Ziel sein, durch Zusammenarbeit der Untersuchungsanstalt und der praktischen Ärzte die einzelnen Fälle möglichst bald nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen zu ermitteln. Den Ärzten werden Gefässe zum Versand des Untersuchungsmateriales, sowie eine Anweisung zur Entnahme und Versendung von Material ausgehändigt [Prigge (609)]. Wenn die Diagnose feststeht, wird die Anstalt, wie den Ausführungen von Fehrs (196) zu entnehmen ist, für eine zweckmässige Unterbringung des Kranken zu sorgen haben. Steht im Hause selbst kein helles übersichtliches

Krankenzimmer, das sich von den übrigen Räumen mühelos isolieren lässt, zur Verfügung, so wird die Überführung des Patienten in das nächste Krankenhaus nicht zu umgehen sein. Die grösste Aufmerksamkeit wird ferner der Vernichtung der ausgeschiedenen Krankheitserreger zugewandt werden. Sowohl für die laufende Desinfektion, die ausführlich von Fischer (200) beschrieben worden ist, als auch für die Schlussdesinfektion wird in entsprechender Weise Sorge zu tragen sein. Hand in Hand mit diesen Bestrebungen geht die Ausbildung und Anstellung von geschultem Pflegepersonal und Desinfektoren. Auch die Desinfektion der Abortgrube sowie die Abstellung hygienischer Unzulänglichkeiten im Hause gehört zu den Aufgaben der Typhusbekämpfung. Nachdem der Kranke genesen ist, wird durch in bestimmten Zeitabständen wiederholte Untersuchungen, von denen bereits oben die Rede war, festzustellen sein, ob der Patient noch die Krankheitserreger beherbergt oder als gesund auch in bakteriologischem Sinne anzusehen ist.

Ausser dem Kranken selbst wird auch seiner Umgebung Aufmerksamkeit entgegenzubringen sein. Durch mehrfach wiederholte Untersuchungen wird das Auftreten von neuen Erkrankungen so früh wie möglich ermittelt werden müssen. Sehr zweckmässig haben sich in dieser Hinsicht die zuerst von E. Levy empfohlenen Temperaturmessungen bewährt, wie auch von Böttcher (81) bestätigt wird. Eine dauernde Erhöhung der Körperwärme lässt Personen in der Umgebung von Typhuskranken immer als verdächtig erscheinen. Andererseits sind die Hausgenossen, besonders wenn von ihnen die Pflege des Typhuskranken ausgeübt wird, über das Wesen der Krankheit eingehend aufzuklären, zu peinlichster Sauberkeit zu erziehen und zur strengen Befolgung aller ärztlichen Vorschriften anzuhalten. Befindet sich in dem Hause ein Nahrungsmittelbetrieb, so muss, wenn nicht der Kranke in ein Hospital überführt wird oder eine sachgemässe Isolierung garantiert ist, auf der Schliessung des Geschäftes während der Krankheitsdauer bestanden werden. Sind mehrere Erkrankungsfälle gleichzeitig in einem Orte aufgetreten, so vermögen häufig die Schulversäumnislisten, Ortslisten über frühere Typhusfälle etc. wertvolle Anhaltspunkte für die Verbreitung und Ausdehnung der Seuche zu bieten.

Besonders wichtig wird es bei jeder Typhuserkrankung sein, zur Aufklärung der Infektionsquelle in der Umgebung des Patienten nach Keimträgern zu fahnden. Am sichersten gelingt diese Feststellung durch den Nachweis des Krankheitserregers in den Exkrementen. Fällt die erste Untersuchung negativ aus, so sind bei dringendem Verdacht weitere Prüfungen geboten. Der Nachweis der Typhusbazillen in den Fäzes wird oft wesentlich erleichtert, wenn nach Forster die betreffen-

den Personen vor der Stuhlentleerung ein galletreibendes Mittel einnehmen. Wenn nämlich in der Gallenblase oder in den Kapillaren der Leber Typhuskeime enthalten sind, so lässt sich eher erwarten, dass infolge des gesteigerten Galleabflusses die Bazillen in grösserer Zahl in den Darm gelangen und von hier mit dem schnell ausgeschiedenen Darminhalt lebensfähig in die Aussenwelt gelangen. Weber (807) empfiehlt, verdächtigen Personen 200 ccm Öl zum Trinken zu geben und nach einer halben Stunde den Magen auszuhebern. In der gallig-öligen Flüssigkeit vermochte er bei 2 Typhusbazillenträgern die Eberth-Gaffkyschen Stäbchen nachzuweisen. Immerhin lässt die Untersuchung der Exkremente, anfangs wenigstens, gar nicht selten im Stiche und ist überhaupt mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, besonders wenn misstrauische Personen zu der Hergabe von Material nicht ohne weiteres bereit sind oder falsches Material einsenden. Zur Ergänzung der Prüfung der Ausscheidungen ist deshalb von vielen Seiten die Blutuntersuchung empfohlen worden. Es hat sich nämlich durch zahlreiche Beobachtungen feststellen lassen, dass dem Serum von Keimträgern eine nicht geringe Agglutinationsfähigkeit zukommt, was sich durch die Annahme Fornets (211, 212) erklären liesse, dass das Bazillenträgertum als eine Immunitätserscheinung aufzufassen sei. Das Vorhandensein der Gruber-Widalschen Reaktion bei Typhusausscheidern wurde beobachtet und ihre Anwendung für das vorläufige Herausfinden von Keimträgern empfohlen von Gaehtgens (242), Sawyer (678), Eccard (181), Loele (464), Bigelow (64), Brückner (98), Huggenberg (335), J. Müller (547) sowie Günther und Böttcher (283). Für Massenuntersuchungen empfiehlt Loele eine einfache Technik, welche bei geringem Verbrauch eine schnelle Verdünnung des Serums von 1 : 10 bis 1 : 20 ermöglicht. Trotz dieser günstigen Erfahrungen ist die Agglutinationsprobe doch nicht regelmässig imstande, ausreichende Anhaltspunkte für die Auffindung der Typhusträger zu bieten. Nach den Beobachtungen von Gaehtgens (242) tritt das Agglutinationsphänomen in hinreichender Stärke (1 : 100) nur bei 75 % der Dauerausscheider auf, nach Hamilton (295) bei über 70 %. Kamm (353) kommt sogar zu dem Schluss, dass sich der Agglutiningehalt des Blutes wohl kaum für die Diagnose des Bazillenträgertums verwerten liesse. Hüne (334) konnte keinen Zusammenhang zwischen Ausscheidung und Agglutinationstiter feststellen, empfiehlt aber doch die einmalige Blutuntersuchung neben der dreimaligen Exkreteuntersuchung bei allen Personen, die Typhus gehabt haben oder in deren nächster Umgebung Typhus geherrscht hat. Noch weniger als die Agglutination ist die Komplementbindungsreaktion imstande, uns beim Aufsuchen von Typhuswirten hinreichend zu unterstützen. Schöne (690) konnte bei

zwei von drei untersuchten Typhusbazillenträgern komplementbindende Antikörper nachweisen; mit dem Serum der dritten Person liess sich jedoch eine Hemmung der Hämolyse nicht erzielen. Recht brauchbar hat sich hingegen für die Ermittlung von Keimträgern die Bestimmung des opsonischen Index erwiesen [Gaehtgens (242), Ledingham (414), Hamilton (295), Gould und Qualls (273)]. Gaehtgens konnte bei der Untersuchung von 16 Dauerausscheidern eine beträchtliche Steigerung des opsonischen Index (bis zu 3,9) fast regelmässig feststellen. Bei den von Gould und Qualls beschriebenen Fällen betrug der Index im Durchschnitt sogar 5,5. Trotz dieser durchaus ermutigenden Erfahrungen darf nicht verschwiegen werden, dass die ausgedehntere Anwendung dieses Verfahrens wegen der technischen Schwierigkeiten sich kaum wird durchführen lassen. Ausserdem lässt sich gelegentlich in der Umgebung von Typhuskranken eine Erhöhung des Index bei Personen feststellen, bei denen die Untersuchung der Exkremente, wie Gaehtgens beobachten konnte, dauernd ein negatives Resultat hat.

Natürlich kann die Blutuntersuchung in jedem Falle nur den Anspruch erheben, ein Hilfsmittel für die vorläufige Untersuchung verdächtiger Personen zu sein. Als Ergänzung der Fäzesuntersuchung kann auch nur der Befund von Mosebach (541) gelten, der in drei von vier Abortgruben, die von Typhusausscheidern benutzt wurden, Typhusbazillen nachweisen konnte. Die alleinige Entscheidung wird in allen Fällen natürlich nur der direkte Nachweis der Krankheitserreger in den Entleerungen erbringen können.

Eine schwierige Frage ist es, anzugeben, welche Massnahmen den Dauerausscheidern gegenüber in Anwendung zu kommen haben. Es darf eben nie vergessen werden, dass es sich fast immer um Personen handelt, die sich im übrigen einer völlig ungestörten Gesundheit erfreuen und ihrer Berufstätigkeit nachzugehen gewillt bzw. gezwungen sind. An gesetzlichen Massnahmen, die Keimträger für ihre Umgebung unschädlich zu machen, fehlt es fast ganz, wie Troeger (772) u. a. sehr richtig hervorheben, und würde sich ein solches Vorgehen auch kaum empfehlen lassen. Eine wirkliche Unschädlichmachung lässt sich nur in den Irrenanstalten erreichen, wo die Dauerausscheider mit ihrem eigenen Wartepersonal von den übrigen Pfleglingen völlig getrennt werden können. Andererseits muss auch betont werden, dass die von den Typhuswirten ausgehende Gefahr nicht überschätzt werden darf. Dank den Erfahrungen, welche im Typhusbekämpfungsgebiete gesammelt werden konnten, wissen wir, dass in der Umgebung von sauberen Keimträgern relativ selten Infektionen erfolgen [E. Levy und Gaehtgens (444), Messerschmidt (524)]. Es wird darum das Hauptaugenmerk darauf zu richten sein, die Bazillenträger über ihren Zustand aufzu-

klären und zu grösster persönlicher Sauberkeit zu erziehen. Insbesondere vor jeder Mahlzeit und nach jeder Defäkation muss eine gründliche Reinigung der Hände mit Wasser und Seife ausgeführt werden [Gaehtgens (243), Grand-Clément (274), Lentz (431), Ledingham (415), Debré (158), Böttcher (80)]. Systematische Untersuchungen über den Wert der Händereinigung wurden von Gaehtgens (243) ausgeführt und zeigten, dass die Waschung mit fliessendem Wasser und Seife und die nachherige gründliche Abtrocknung eine fast völlige Entfernung der Typhuskeime von der infizierten Hand gewährleistet und daher im allgemeinen als genügende Massregel zu erachten ist. Nur für ängstliche und in Nahrungsmittelbetrieben beschäftigte Bazillenträger ist ausserdem noch die Anwendung eines Desinfiziens empfehlenswert. Besonders geeignet für diesen Zweck ist Alkohol in der Form von Brennspiritus oder Eau de Cologne (1/4 bis 1/2 Minute waschen). Von sonstigen Massnahmen empfiehlt Lentz (431) das Einweichen der Leib- und Bettwäsche in Schmierseifelösung bis 24 Stunden. Hecker (302) bringt ausserdem speziell für Irrenanstalten in Vorschlag, in den Aborten die Handgriffe an der Wasserspülung durch Fusshebel zu ersetzen. Auf die Wichtigkeit einer sachgemässen Reinigung des Anus nach der Defäkation haben besonders Weichardt und Haussner (809) hingewiesen. Da die blosse Säuberung mit Papier nur eine relativ unvollkommene sein muss, haben sie zur Reinigung nach der Defäkation undurchlässiges Klosetpapier genommen. Nachdem die Reinigung in der gewöhnlichen Weise ausgeführt worden war, wurde ein Stück dieses Papiers an einem laufenden Hahn befeuchtet und auf ein trockenes gelegt, so dass eine erneute Reinigung mit der nunmehr feuchten Seite des doppelten Papiers vor sich gehen konnte, ohne dass die Finger benetzt wurden. Mit trockenen Papieren wurde sodann nachgesäubert und dieselbe Prozedur nochmals wiederholt. Durch Zählversuche liess sich feststellen, dass der Reinigungseffekt dieses Verfahrens erheblich grösser war als nach der blossen Säuberung mit gewöhnlichem Klosetpapier. Im übrigen hüte man sich vor allzu durchgreifenden Massnahmen, da diese nur geeignet sind, die Bazillenausscheider widerspenstig zu machen und sie zu veranlassen, sich der notwendigen Kontrolle zu entziehen.

Das Hauptbestreben in der Bazillenträgerfrage muss aber bleiben, die Ausscheider von ihren Mikroben dauernd zu befreien. Zahlreiche Versuche dazu sind in den letzten Jahren in verschiedener Richtung gemacht worden.

Die Heilung der Urinausscheider lässt sich in der Regel durch die interne Behandlung mit Urotropin, Borovertin, Helmitol oder Hetralin erreichen. Die Wirkung dieser Präparate, die sich bei der Vernichtung

der Typhusbazillen in den Harnwegen schon oft gut bewährt haben, beruht auf der Abspaltung von Formaldehyd. Besonders vermochte das Borovertin zuweilen noch zu wirken, wenn die anderen Mittel versagt hatten [Niepraschk (568), Schneider (687)]. Esch (190) empfiehlt das Myrmalid, eine Verbindung von Urotropin mit ameisensaurem Natrium, dem eine energische Formaldehydwirkung zukommen soll. Cummins, Fawcus und Kennedy (149) vermochten die Ausscheidung der Typhusbazillen mit Urotropin und ähnlichen Präparaten, besonders in Verbindung mit Diuretizis, dauernd zum Stillstand zu bringen. Mehrfach ist auch der Versuch gemacht worden, durch die aktive Immunisierung mit abgetöteten Typhusbazillen eine Heilung zu erreichen. Über positive Erfolge in dieser Hinsicht berichten Irwin und Houston (346), Stone (750), Brem und Watson (93). Letztere Autoren behandelten ein 4½jähriges Kind, welches Typhusbazillen chronisch mit dem Harn ausschied, mit neun Dosen autogener Vakzine (25—1500 Millionen Bakterien); nach der neunten Injektion verschwanden die Bazillen. Dagegen versagte die spezifische Behandlung bei den diesbezüglichen Versuchen im Typhusbekämpfungsgebiet nach Lentz (432) und nach den Beobachtungen von Davies, Emerys-Roberts und Fletcher (153). Schliesslich berichtet auch Mc Weeney (514) über die Behandlung einer Bazillenträgerin mit eitriger Nierenentzündung, die mit dem Urin Typhusbazillen in Reinkulturen ausschied. Weder die interne noch die spezifische Behandlung bewirkte eine Besserung. Die Heilung erfolgte erst nach der Operation.

Bedeutend schwieriger gestaltet sich die Befreiung der Stuhlausscheider von ihren Bazillen. Auf chirurgischem Wege versuchte zuerst Dehler (160) den Körper der Typhuswirte durch Eröffnung der Gallenblase, der Hauptwucherungsstätte der Bazillen, keimfrei zu machen. Die Cholezystektomie mit möglichst langer Hepatikusdrainage ist von Dehler bei einer Reihe von Typhuswirten ausgeführt worden und hat in vier Fällen zu Dauerheilungen geführt. Durch Exstirpation der Gallenblase gelang es Grimme (279) und Daeschler (151), Typhusdauerausscheider von ihren Bazillen zu befreien. Ob die Heilung in diesen Fällen allerdings eine dauernde war, liess sich zunächst noch nicht entscheiden. Über drei durch Cholezystektomie mit günstigem Erfolge behandelte Fälle berichtet ferner Fromme (228); bei einem vierten ebenso behandelten Falle, der zur Autopsie kam, enthielt die Galle der Lebergänge noch Typhusbazillen. Gerade diese letzte Beobachtung weist auf die Schwierigkeit, wenn nicht gar Unmöglichkeit hin, die Typhuswirte auf chirurgischem Wege zu heilen. Da wir annehmen müssen, dass die Typhuskeime nicht nur in der Gallenblase, sondern auch in den Gallenkapillaren der Leber vegetieren, muss es von vorn-

herein als ausgeschlossen erscheinen, durch die Entfernung oder Eröffnung der Gallenblase eine dauernde Beseitigung der Typhuskeime zu erreichen. Zugunsten dieser Ansicht spricht die Beobachtung von Loele (463), der bei einer Typhusausscheiderin die Bazillen nur in den Gallengängen und im Dünndarm, nicht aber in den übrigen Organen nachweisen konnte. In diesem Falle hatten sich die Typhuskeime nach völligem Verschluss des Ductus cysticus offenbar in den Gallengängen selbst vermehrt. Auch G. Mayer (505) konnte bei einem Typhuswirt die Bazillen nur aus dem Lebergewebe, dagegen nicht aus der Gallenblase isolieren. Schliesslich beweist auch eine von Pribram (606) wiedergegebene Beobachtung, dass die Cholezystektomie wirkungslos sein kann.

Ebenso wie die chirurgische Behandlung nicht imstande ist, einen Typhusdauerausscheider mit Sicherheit von seinen Keimen zu befreien, vermag auch die interne Therapie nicht, die Vernichtung der Typhusbakterien im Körper zu garantieren. Nicht mit Unrecht hat vielleicht O. Mayer (508) darauf hingewiesen, dass das Zustandekommen der chronischen entzündlichen Veränderung der Gallenblasenwand nach einer Typhusinfektion von einer sachgemässen Behandlung in der Rekonvaleszenz und deren Dauer abhängig ist. Wenn O. Mayer (508) allerdings daraus den Schluss zieht, dass aus diesem Grunde die Zahl der Keimträger beim Militär geringer sei, können wir ihm darin nicht zustimmen, sondern erblicken die wahre Ursache allein in der durch die Typhusbekämpfung festgestellten Erfahrung, dass Männer, und vor allen Dingen jüngere Personen, wie sie doch beim Militär vornehmlich in Betracht kommen, zur Dauerausscheidung überhaupt weniger disponieren. Immerhin würde es vielleicht nicht aussichtslos sein, schon während der Typhuskrankheit dem Keimträgertum durch geeignete Behandlung vorzubeugen. Einen Versuch in dieser Richtung haben Tsuzuki und Ishida (779) gemacht, die typhuskranke Soldaten 2—3 Wochen nach der Entfieberung teils mit Jodkali, teils mit Acidum arsenicosum innerlich behandelten. Aus Harn und Stuhl verschwanden die Bazillen im Durchschnitt bei der ersten Gruppe nach 42 Tagen, bei der zweiten nach 34 Tagen und bei einer dritten unbehandelten Gruppe nach 59 Tagen. Diese Mittel beförderten auch die Esslust, den regelmässigen Stuhlgang und damit den Wiedergewinn der Kräfte; schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Beide Lösungen töteten in vitro Typhusbazillen nicht ab, sondern wirkten vielleicht erst in den inneren Organen im Sinne der Ehrlichschen Chemotherapie.

Einen Fortschritt werden die Bestrebungen, die Typhuswirte durch interne Behandlung zu heilen, vielleicht erfahren, seitdem es gelungen ist, die Typhuskeime im Organismus der Laboratoriumstiere

zum Haften zu bringen und dadurch das Tierexperiment zur Lösung dieser Frage heranziehen zu können. Die Untersuchungen von Forster (218) und seinen Mitarbeitern, Conradi (136), Marxer (504), Uhlenhuth und Messerschmidt (783), Fukushima (233), E. Blumenthal (74), Morgan (538), Kiriti (368), Bully (111) u. a. haben gezeigt, dass es schon durch die einfache intravenöse Impfung, mit grösserer Sicherheit aber durch die direkte Einbringung von Typhusbazillen in die Gallenblase gelingt, Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen zu Typhusbazillenträgern zu machen, die für therapeutische Experimente nun ein geeignetes Versuchsobjekt abgaben. Die Zahl der bisher geprüften Mittel im einzelnen wiederzugeben, würde hier zu weit führen; eine ausführliche Zusammenstellung der bei der Typhusbekämpfung verwandten Präparate findet sich bei Prigge (610). Besonders häufig ist die Salizylsäure benutzt worden. Hilgermann (318) behandelte 3 Keimträgerinnen monatelang mit Natrium salicylicum (3 bis 5 g pro die), steigend von Woche zu Woche. Eine Dauerausscheiderin wurde völlig geheilt, die beiden anderen soweit gebracht, dass sie nur noch zeitweise Bazillen ausschieden. Hingegen konnten Marxer (504) und Fukushima (233) im Tierversuch keine abtötende Wirkung der Salizylsäure auf die Typhusbazillen in der Gallenblase feststellen. Ebensowenig gelang es Marxer und Kiriti, mit Hilfe von Jodpräparaten eine Entkeimung der Gallenblase zu erzielen. Eine innere Desinfektion erstrebte Conradi (136) in der Weise, dass er typhusinfizierte Kaninchen mit Chloroformöl bzw. Chloroformmilch intrarektal behandelte. Bei der rektalen Applikationsweise soll das Chloroform nur sehr allmählich in den Kreislauf gelangen und sich nach und nach innerhalb der Gewebe verteilen. Von 21 derart behandelten Tieren waren 16 frei von Typhusbazillen, von den fünfmal behandelten Tieren sogar alle, während 12 unbehandelte Kontrollen 2—14 Tage nach der Impfung ausnahmslos Typhusbazillen in ihren Organen beherbergten. Diese Angaben konnten indes durch weitere Versuche nicht in vollem Umfange bestätigt werden. Hailer, Rimpau und Ungermann (290) vermochten zwar eine unzweifelhafte Beeinflussung der Typhusbazillen im Organismus durch das Chloroform festzustellen, indes fand eine totale Sterilisierung der Organe nur bei 3 von 10 Tieren statt. Auch Kiriti (368), Fukushima (233), Perussia (591) und Bully (111) konnten zwar eine zweifellos keimtötende Wirkung des Chloroforms beobachten, kamen aber ebenso zu dem Schluss, dass die Entkeimung der Organe nicht regelmässig erfolge. Bei Versuchen, die Bully an zwei chronischen Typhusträgern mit Chloroform-Geloduratkapseln ausführte, konnte weder eine dauernde Verminderung noch ein Verschwinden der Typhusbazillen aus dem Stuhle erzielt werden. Weitere Untersuchungen haben

Hailer und Ungermann (293) mit einwertigen Phenolen und Phenoläthern gemacht, von denen namentlich Meta-Xylenol und Thymol, ohne zu giftig zu sein, in zahlreichen Fällen die Typhusbazillen aus den Organen zum Verschwinden brachten. Salizylsaures Natrium, intravenös zugeführt, erzielte in 4 von 7 Tieren Keimfreiheit und bei einem weiteren Tiere Keimverminderung. Andere aromatische Säuren waren teils wirkungslos, teils von inkonstanter Wirkung. Von Terpenen waren das Pinen, Eukalyptol, Terpinhydrat und das sehr giftige Karvon, von ätherischen Ölen Sandelöl und das giftige Zimtöl wirksam. Ferner konnte Kiriti (368) nachweisen, dass 1%ige Formaldehydlösung bei intravenöser Applikation in 87,5% der Fälle, bei intrarektaler Verabreichung in 75% die Keime zum Verschwinden zu bringen vermag.

Einen anderen Weg, die Vernichtung der Typhuskeime im Darme zu erzielen, hat Liefmann (453) zuerst eingeschlagen, indem er dem Körper per os antagonistisch wirkende Bakterien zuführte durch Verabreichung von Yoghurtmilch. Bei 2 Dauerausscheiderinnen, die in dieser Weise mehrere Monate lang behandelt wurden, verschwanden die Bazillen nach kurzer Zeit; bei einer Frau wurden sie nach 7 Wochen noch einmal gefunden, nach 11 Wochen nicht mehr. Auch Zweig (839) berichtet über gute Erfolge mit Laktobazillin. Hingegen vermochte nach den Erfahrungen von Cummins, Fawcus und Kennedy (149) der Bacillus bulgaricus die Typhusausscheidung in den Fäzes nicht zu verringern. Auch im Gebiete der Typhusbekämpfung ist das Verfahren nachgeprüft worden [Prigge (610)], teilweise ohne jeden Erfolg, teilweise mit der Wirkung, dass vorübergehend der Nachweis von Typhusbazillen im Stuhle nicht mehr gelang. Dass eine Dauerheilung auf diesem Wege wohl kaum zu erzielen ist, kann auch nicht wundernehmen, da es sich nicht um eine eigentliche Vernichtung, sondern um eine Zurückdrängung der Typhuskeime handelt, die nur so lange anhalten wird, als die Yoghurtbakterien im Darme haften und sich vermehren. Hört hingegen die Yoghurtzufuhr auf, so können die Typhusbazillen wieder ungehindert in dem Darminhalt persistieren.

Ebenso wie bei den Urinausscheidern ist auch bei den Stuhlausscheidern die aktive Immunisierung mehrfach versucht worden. Auf Grund gleichartiger Erfahrungen bei der Behandlung von Diphtheriebazillenträgern hält Petruschky (593) die spezifische Therapie auch bei den Typhuswirten für aussichtsreich. Die bisher in dieser Richtung ausgeführten Tierexperimente haben diese Hoffnung nicht erfüllt. Nur Johnston (341) konnte bei 5 von 7 vakzinierten Kaninchen, die zu Bazillenträgern gemacht worden waren, bei der Sektion die Typhusbazillen nicht mehr nachweisen, während 9 von 11 nicht vakzinierten Tieren die Krankheitserreger in der Gallenblase beherbergten. Hin-

gegen zeigen die Untersuchungen von Uhlenhuth und Messerschmidt (783) sowie Marxer (504), dass weder die aktive noch die passive Immunisierung die tierischen Dauerausscheider von ihren Bazillen zu befreien vermag. Auch die prophylaktische Immunisierung schützte nicht vor dem Bazillenträgertum. Günstige Erfahrungen über die spezifische Behandlung von menschlichen Typhuswirten liegen bisher nur vereinzelt vor. Meader (515), Currie und Mc Keon (150), Stone (751) und Houston (332) berichten, dass es ihnen gelungen sei, durch mehrmalige Behandlung mit Autovakzine die Bazillen bei Stuhlausscheidern zum Verschwinden zu bringen. Indes muss die Beobachtungsdauer nach Abschluss der Behandlung noch zu kurz erscheinen, um ein abschliessendes Urteil über den Erfolg zu ermöglichen. Zu besonderer Vorsicht mahnen die ungünstigen Erfahrungen, die von anderen Seiten gemacht worden sind [Ledingham (415), Lemke (426), Lentz (432)]. Lemke (426) immunisierte 5 Dauerausscheider nach der Pfeiffer-Kolleschen Methode ohne jeden Erfolg. Das gleiche Verfahren versagte ebenfalls in zwei Fällen, über die Lentz (432) berichtet. Auch die passive Immunisierung hat in dieser Richtung keine besseren Erfolge zeitigen können. Uhlenhuth (782) behandelte gemeinsam mit Messerschmidt zwei Dauerausscheiderinnen, die 3mal je 20 ccm Kraussches Typhusserum subkutan erhielten. Eine Frau starb 3 Wochen nach der letzten Injektion und hatte noch Typhusbazillen im Darm, Gallenblase, Niere und Nebennieren. Ferner wurden zwei Keimträger mit im ganzen 75—100 ccm Serum in 3—4 Injektionen ohne jeden Erfolg behandelt. Ein der passiven Schutzimpfung im Prinzip analoges Verfahren wandte Lentz (432) bei einer Bazillenträgerin an. Die Frau erhielt innerlich Jezsches Antityphusextrakt; auch hier hörte die Bazillenausscheidung nicht auf.

XII. Aktive und passive Immunisierung.

a) Wesen der Typhusimmunität.

Bekanntlich verleiht das einmalige Überstehen des Abdominaltyphus dem Menschen einen gewissen Schutz gegen eine Neuinfektion mit Typhusbazillen, d. h. der Mensch ist typhusimmun. Diese Immunität pflegt bei einzelnen Personen von verschieden langer Dauer zu sein, sie kann das ganze Leben lang anhalten, andererseits kommt es aber auch nicht selten vor, dass dieselben Individuen von der Krankheit zwei und mehrere Male befallen werden. Über das Wesen und den Mechanismus dieser Immunität herrscht auch heute noch vielfach Unklarheit, auch heute noch sind wir nicht imstande, das Wesen der

Immunität einwandfrei zu definieren. Da wir die Typhusinfektion beim Menschen nicht experimentell herbeiführen dürfen, müssen wir auf den einzigen zuverlässigen Massstab zur Beurteilung einer bestehenden Typhusimmunität verzichten und sind allein auf den Tierversuch und die Untersuchung von Personen angewiesen, welche einen Typhus überstanden haben. Auch in den letzten Jahren wieder hat es nicht an Versuchen gefehlt, Einblick in das Wesen der Typhusimmunität durch den Tierversuch zu gewinnen. Ebenso wie bei dem Typhus kommt es auch bei der künstlichen Infektion, d. h. bei der Typhusimmunisierung, zu einer Intoxikation, auf die der Organismus mit einer Vermehrung der roten Blutkörperchen reagiert [Rodet (640)]. Der Leukozytengehalt fängt nach anfänglichem Sinken schon nach 6—7 Stunden an, bis zur Norm und darüber zu steigen, woran sich zuweilen eine mehr oder weniger lange Hyperleukozytose anschliesst. Vornehmlich interessieren uns hier aber die Untersuchungen über das Auftreten der Immunsubstanzen im Blut, die nach der heutigen Anschauung als Massstab für den Grad der erworbenen Immunität zu gelten haben. Ebenso wie im Verlaufe der Typhuskrankheit treten auch beim künstlich infizierten Menschen und Tier diese Stoffe auf und vermögen sich längere Zeit im Organismus zu halten. Nach Henderson-Smith und Brooks (307) variiert bei mit Typhusvakzin immunisierten Kaninchen für die Agglutination und Komplementbindung die durchschnittliche Antikörperreaktion mit der Dosis. Der Grad der Zunahme des maximalen Wertes nimmt im Verhältnis der Dosenvermehrung ab.

Nach den Untersuchungen von Wollstein (827) an 24 mit Typhusvakzin behandelten Personen erreichten die Immunkörper ihren Höhepunkt zwei Monate nach der ersten Inokulation oder einen Monat nach der dritten Impfung; in den nächsten zwei Monaten fielen sie rapide. Am Ende des 13. Monats reagierte nur noch ein Serum in der Verdünnung 1 : 1200 bakteriolytisch. Über das Erscheinen der Agglutinine liegen Beobachtungen von Maverick (502) vor. Maverick konnte bei einem jungen 3 mal mit Mulfordvakzin geimpften Manne feststellen, dass die Agglutinationsreaktion dauernd negativ blieb, während bei den vier ebenfalls geimpften Brüdern des Mannes eine stark positive Reaktion auftrat. Wie aus dieser Beobachtung hervorgeht, würde sich also die Agglutinationsprobe zur genauen Messung des immunisatorischen Effektes nicht immer eignen.

Am brauchbarsten scheint für diesen Zweck die Bestimmung der Bakteriolysine zu sein, die nach R. Pfeiffer (595) als die eigentlichen Träger der Immunität anzusehen sind und ihre Entstehung den Endotoxinen der Typhusbakterien verdanken. Das toxische und immunisierende Prinzip sind demnach als identisch anzusehen. Bei den in

älteren Typhuskulturen nachweisbaren Giften handelt es sich nach R. Pfeiffer im wesentlichen um autolytisch veränderte, wahrscheinlich erheblich abgebaute Körper, die aber den nativen Endotoxinen in mancher Beziehung noch funktionell analog sind.

Im Gegensatz zu diesem von R. Pfeiffer und seinem Schüler Bessau (596, 597) wiederholt vertretenen Standpunkt ist R. Kraus (384) der Ansicht, dass sich aus Typhusbazillen Gifte gewinnen lassen, die zwar äusserst labil sind, aber antigene Eigenschaften besitzen und durch das zugehörige Immunserum neutralisierbar sind. In ähnlicher Weise unterscheidet Arima (21) ein Exotoxin und ein Endotoxin, die zusammen mit einem gewöhnlichen hochwertigen Typhusimmunserum Komplement zu binden vermögen. Das Immunserum wirkt also antiexotoxisch und antiendotoxisch. Ein mit Exotoxin allein hergestelltes Serum bindet Komplement fast nur mit Exotoxin, ein mit Endotoxin hergestelltes Serum aber mit Endo- und Exotoxin, offenbar weil ein Teil des Endotoxins bzw. die in ihm vorhandene Vorsubstanz des Exotoxins durch Einwirkung des Körpersaftes im Organismus in Exotoxin umgewandelt wird. Im Gegensatz zu Arima ist Barantschik (35) der Ansicht, dass der Typhusbazillus nur ein Endotoxin bildet. Als spezifisches Endotoxin sieht er ein nach der Methode Krawkows extrahiertes Nukleoproteid an, das Tiere unter typischen Typhuserscheinungen tötete. Im Blute der Tiere waren Agglutinine, Präzipitine, Bakteriolysine und komplementbindende Antikörper nachweisbar.

Die Frage, ob die Immunitätsform beim Typhus eine rein bakteriolytische oder teilweise wenigstens auch eine antitoxische ist, konnte demnach durch die vorstehenden Untersuchungen noch nicht einwandfrei geklärt werden. Indes ist wohl anzunehmen, dass bisher weder echte Toxine noch Antitoxine mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Trotzdem kann die Erklärung der Immunität durch die Gegenwart der Bakteriolysine allein, wie dies Bessau (61) im Sinne Pfeiffers tut, auch nicht voll befriedigen. Einmal sind aus früheren Jahren Fälle bekannt, dass Typhuspatienten mit einem hohen bakteriolytischen Titer des Serums einen Rückfall der Krankheit erlitten, andererseits wird bei den Typhuswirten, die nach Fornet das klassische Beispiel einer Typhusimmunität darstellen, gar nicht selten das Fehlen jeglicher Immunitätsreaktion beobachtet. Einen anderen Erklärungsversuch machte Ruszny ák (665). Er konnte feststellen, dass ein Kaninchen-Antityphusserum seine schützende Wirkung behält, wenn aus ihm die Agglutinine, Lysine und Tropine durch Absorption entfernt worden sind und das Komplement gebunden ist. Ruszny ák glaubt, dass es sich um einen bisher unberücksichtigt gebliebenen Immunkörper handeln könnte, eine Ansicht, der von Bessau (60) lebhaft entgegengetreten wird.

Die Tatsache, dass sich die Typhusimmunität nicht restlos durch die Bakteriolysine erklären lässt, hat eine Reihe von Autoren veranlasst, auch die anderen bereits bekannten Antikörper zur Erklärung heranzuziehen. Die Beobachtung von Yoshinaga und Fujikama (835), dass bei sechs geimpften Soldaten die bakterizide Wirkung des Serums nach 4—8 Monaten zur Norm zurückgekehrt war, während die Agglutinine und die Opsonine noch länger erhalten blieben, würde in der Tat dafür sprechen, dass die die Phagozytose befördernden Substanzen an der Immunität nicht unbeteiligt sind. Auch Leishman (422) hält den opsonischen Index für den besten Indikator der erreichten Immunität bei der Typhusvakzination. Allerdings müssen wir auch dieser Anschauung gegenüber denselben Einwand wie oben vorbringen, dass sich die Immunität durch die Opsonine nicht restlos erklären lässt, weil diese Stoffe nicht selten vermisst werden. Immerhin hat diese Theorie zu einer Reihe von interessanten Versuchen angeregt, die für die Praxis der Typhusimmunisierung nicht ohne Bedeutung waren. Durch Versuche an jungen Kaninchen konnte de Gasperi (258) nachweisen, dass nach Impfungen mit Pfeiffer-Kolleschem Typhusvakzin ein Abfall der opsonischen Kraft des Serums von 2—4 Tagen Dauer eintritt, die sogen. negative Phase, die von einem starken Anstieg der Opsonine gefolgt ist. Nach wiederholten Impfungen ist die negative Phase kürzer und weniger ausgeprägt. Die Höhe des opsonischen Index entspricht dem Grade der erworbenen Immunität. So interessant diese die früheren Erfahrungen bestätigenden Versuche in theoretischer Hinsicht auch sind, der weiteren Verbreitung der aktiven Immunisierung hat die Scheu vor der negativen Phase zunächst als nicht unwesentliches Hemmnis im Wege gestanden. Erst die neueren Erfahrungen haben gelehrt, dass die negative Phase keine praktische Bedeutung beanspruchen kann, weil im direkten Anschluss an die Impfung vielmehr eine zunächst unspezifische Resistenzerhöhung auftritt [R. Pfeiffer und Bessau (597), Russell (662), Vincent (796)]. Auch die Befürchtung, dass es bei der wiederholten Injektion zur Anaphylaxie kommen könnte, ist grundlos, da für das Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen die intravenöse Reinfektion Vorbedingung ist [M. Wassermann (805)].

Zusammenfassend müssen wir also sagen, dass wir die besprochenen Antikörper vorläufig nur mit Vorbehalt als Symptome der Immunität ansehen können. Zweckmässiger wären sie als Reaktionskörper zu bezeichnen, mit deren Bildung der Organismus auf eine stattgefundene Infektion reagiert. Hingegen können wir nicht die Antikörper ohne Einschränkung mit der Immunität in ursächlichen Zusammenhang bringen aus den oben dargelegten Gründen, sondern müssen auch heute noch diese Frage als ungelöst bezeichnen. Rein empirisch unterscheidet

Fornet (214) beim Menschen drei verschiedene Grade von Immunität: „Bei der „Immunitas sterilisans seu militans" entledigt sich der Organismus ohne weiteres der eingedrungenen Typhusbazillen, bei der „Immunitas indolens" erkrankt zwar der Organismus auch nicht, aber er behält die einmal aufgenommenen Typhusbazillen lange Zeit, wenn nicht für immer bei sich; bei der „Immunitas irritans" endlich lösen bestimmt umgrenzte Dosen von Typhusbazillen oder deren Stoffwechselprodukte stärkere Erscheinungen aus, als sie an in dieser Hinsicht völlig normalen Menschen beobachtet werden.

b) Typhusimpfstoffe.

Die Zuführung von Typhusimpfstoffen bezweckt, wenn wir von der Gewinnung eines spezifischen Serums absehen, einmal den Schutz des Individuums gegen eine nachfolgende Infektion, andererseits die Heilung einer bestehenden Typhuserkrankung. Als Impfstoff kommen Typhusbazillen und ihre Stoffwechselprodukte in der verschiedensten Form in Betracht. Da die natürliche Typhuskrankheit, d. h. die Infektion mit lebenden Bazillen, die beste und am längsten dauernde Immunität hinterlässt, liegt es am nächsten anzunehmen, dass sich lebende Typhusbazillen am besten auch für die künstliche Immunisierung eignen. Dieser Überlegung stand jahrelang das Bedenken gegenüber, dem Körper lebende Krankheitserreger einzuverleiben und ihn dadurch der Gefahr einer Erkrankung auszusetzen. Erst die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass diese Befürchtungen zum mindesten übertrieben waren und dass sich lebende Bazillen in der Tat zweckmässiger als abgetötete für die Impfung verwenden lassen. Als erster hat Castellani (121) lebende avirulente Typhusbouillonkulturen, die durch einstündige Erhitzung auf 50° C abgeschwächt waren, als Vakzin verwandt. Mit besonderem Nachdruck haben neuerdings Metschnikoff und Besredka (526) die Verwendung lebender Bazillen empfohlen. Sie stellten fest, dass die Impfung mit erhitzten oder autolysierten Typhusbazillen einen Schimpansen gegen eine nachfolgende Typhusinfektion nicht schützte. Auch die Verfütterung von virulenten Bazillenträgerkeimen hinterliess keine Immunität. Eine starke Immunität liess sich nur durch lebende Bazillen erreichen, besonders wenn sensibilisierte lebende Bazillen subkutan eingeführt wurden. Diese Angaben konnte Nègre (556) durch vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Typhusvakzins, die subkutan verimpft wurden, bestätigen. Lebende sensibilisierte Bazillen ergaben geringe Mengen von Agglutininen, eine starke Bakterizidie und sehr viel komplementbindende Antikörper. Durch Hitze abgetötete Bazillen erzeugten viel Agglutinine, geringe Bakterizidie und sehr viel komplementbindende Antikörper. Ätherisierte Bazillen schliesslich er-

gaben sehr viel Agglutinine, dagegen wenig Bakterizidine und komplementbindende Antikörper. Auch Vincent (789) bewährten sich lebende Typhuskulturen als bester Typhusimpfstoff bei Meerschweinchen. In weiteren Versuchen zeigten von verschiedenen Vakzins besonders günstige Wirkungen lebende, bei 50° C abgeschwächte Bazillen, ferner bei 53—55° abgetötete Bazillen und schliesslich ein Autolysat, das zentrifugiert und mit Äther sterilisiert wurde. Am besten wirkte von diesen Impfstoffen der erstgenannte, d. h. die lebenden Bazillen, die indes ziemlich heftige lokale und allgemeine Erscheinungen hervorriefen; ausserdem war bei diesem Impfstoff die Möglichkeit, Bazillenträger zu werden, zu befürchten. Vergleichende Untersuchungen mit lebenden und mit lebenden sensibilisierten Typhusbazillen, die Kaninchen subkutan einverleibt wurden, haben ferner Ardin-Delteil, Nègre und Raynaud (18) ausgeführt. Ihre Erfahrungen, sowie die von Broughton-Alcock (94) bestätigen, dass die Immunisierung mit lebenden sensibilisierten Bakterien zu einer reichlichen Bildung von Immunsubstanzen Anlass gibt.

Diese Feststellungen sind erst als Gewinn der letzten Jahre zu betrachten und auch heute noch lassen sich Bedenken gegen die Behandlung mit lebenden Bazillen nicht unterdrücken, da sich die Gefahr nicht mit Sicherheit ausschliessen lässt, dass die derartig geimpften Personen Keimträger werden oder gar an Typhus erkranken. Aus diesen Gründen sind auch in den letzten Jahren wieder zahlreiche Versuche gemacht worden, die Typhuskeime in einer unschädlichen Form und unter möglichster Erhaltung ihrer antigenen Eigenschaften dem Körper zuzuführen. Der zuerst eingeschlagene Weg bestand darin, die Typhusbazillen durch Hitze abzutöten. Die anfänglich dazu von Chantemesse (126) benutzte Hitze von 100° schädigte indes das immunisierende Vermögen der Typhuskulturen, wie Vincent (797) im Gegensatz zu Chantemesse im Tierversuch wiederholt zeigen konnte. Für die Richtigkeit der Vincentschen Angaben sprechen auch die Beobachtungen von Leishman, Harrison, Grattan, Webb und Kennedy (423), dass Eiskälte und Hitze dem Typhusvakzin schädlich sind. Auch Pezzi und Savini (594) geben an, dass ein von ihnen nach einem besonderen Verfahren gewonnenes Endotoxin durch halbstündiges Erhitzen auf 120° unwirksam gemacht wurde. Diese Erfahrungen führten dazu, geringere Hitzegrade (53—56°), die im einzelnen weiter unten besprochen werden sollen, für die Abtötung der Typhusbazillen zu verwenden.

Ferner ist der Versuch gemacht worden, die Typhusbazillen durch Zusatz von Desinfektionsmitteln abzutöten. Vincent (797) benutzte für die Impfungen, wie schon oben erwähnt, aus lebenden in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Typhusbazillen bei 37° gewonnene Autolysate, die

mit Äther digeriert und sterilisiert wurden. Lumière und Chevrotier (479) fanden, dass ein derartig ätherisiertes Typhusvakzin für Meerschweinchen wenig giftig ist. Semple und Matson (714) halten für die beste Sterilisierung der Typhusimpfstoffe den Zusatz von 0,5% Karbolsäure. E. Levy und Bruck (440) töteten die Typhusbakterien durch Zusatz von Galaktose ab und konnten feststellen, dass dieser Impfstoff dieselben Immunitätseffekte erzielte wie viermal so grosse Dosen von Wrightschem Vakzin oder karbolisierter Typhusbouillonkultur. Nach Bassenge (37) lösen Lezithinaufschwemmungen Typhusbazillen auf und lassen sich zur Herstellung eines Toxins aus Typhusagarkulturen verwenden, dessen Injektion Meerschweinchen gegen eine 24 Stunden später verimpfte, mehrfach tödliche Dosis von Typhusbazillen schützt. Diese Angaben konnte Sleeswyk (723) nicht in vollem Umfange bestätigen; nach ihm trat die Bakteriolyse nur ein, wenn das Lezithin sauer reagierte. Ranque und Sénez (618) benutzten die antiseptische Wirkung des Jod zur Herstellung eines Typhusvakzins. Bei den mit derartig jodierten Typhusbazillen immunisierten Tieren stieg der Agglutinationstiter bis 1 : 5000; beim Menschen trat keine Fieberreaktion auf. Gottstein (272) und Matthes (500) versetzten Typhusagarkulturen, die mit Wasser abgeschwemmt und mit Chloroform abgetötet worden waren, mit Salzsäure. Das Gemisch wurde mit Pepsin 3—4 Tage verdaut, hierauf nach Zentrifugieren filtriert, mit Soda versetzt bis zum Verschwinden der Kongoreaktion und eingedampft. Dieses sogen. Typhus-Fermotoxin wirkte auf Laboratoriumstiere mehr oder weniger giftig und rief eine aktive Immunität hervor, die weder als eine bakteriolytische noch als eine bakteriotrope zu bezeichnen war. Renaud (628) empfiehlt für die Impfung Typhusbazillen, die durch ultraviolette Strahlen abgetötet werden.

Die nach der Impfung mit abgetöteten Bazillen auftretenden Nebenerscheinungen hängen nach Fornet (213) in hohem Masse von dem Gehalte der Impfstoffe an Eiweiss ab. Fornet fand ferner, dass Typhusbazillen in verhältnismässig eiweissarmen Salzlösungen wachsen und dass sie aus Albumosen und Peptonen koagulable, nicht diffundierbare Eiweissstoffe aufbauen, an die ihre immunisierende Eigenschaft gebunden ist. Auf Grund dieser Beobachtungen wurden Typhusbazillen in Langendorffscher Salzlösung gezüchtet, der 0,5% Pepton hinzugefügt war. Nach beendetem Wachstum wurden die Typhusbazillen durch einstündige Einwirkung einer Temperatur von 55° abgetötet und dann die Kultur gegen dieselbe Salzlösung, aber ohne Peptonzusatz, dialysiert, um die zum Aufbau des spezifischen Eiweisses nicht gebrauchten stickstoffhaltigen Bestandteile nach Möglichkeit wieder zu entfernen. Nach Prüfung der Sterilität und Zusatz von 0,5% Phenol ist der Impfstoff

gebrauchsfertig. Er ruft in der Regel bei den Impflingen keine lokalen und nie allgemeine Nebenerscheinungen hervor.

Während die bisher genannten Impfstoffe dem Organismus ausnahmslos auf subkutanem Wege zugeführt werden, haben Courmont und Rochaix (142) den Versuch gemacht, Kaninchen, Meerschweinchen und Ziegen durch intrarektale Einverleibung von Typhusbazillen, die bei 53° C abgetötet worden waren, zu immunisieren. Das Serum der Tiere enthielt spezifische Agglutinine, Bakteriolysine und Antitoxine. Es soll zu einer antitoxischen Immunität kommen, so dass die Tiere die vierfache tödliche Dosis von Typhustoxin vertragen.

Kurz erwähnt sei hier noch das Verfahren von Ferrara (197), der Kaninchen einerseits mit künstlich fortgezüchteten Typhusbazillen behandelte, andererseits mit Peritonealflüssigkeit eines an einer Typhusinfektion verendeten Meerschweinchens. Beide Impfstoffe wurden vor der Injektion bei 60° C gehalten. Es zeigte sich, dass das Immunisationsvermögen des Blutes der mit tierischer Kultur vorbehandelten Tiere hinsichtlich der Intensität und Dauer grösser war, als dasjenige der mit künstlicher Kultur geimpften Kaninchen.

c) Prophylaktische Typhusimpfungen beim Menschen.

Die prophylaktische Typhusimpfung beim Menschen hat auch in den letzten Jahren wiederum zu zahlreichen Untersuchungen angeregt und zu manchen Verbesserungen Anlass gegeben. Die ersten Immunisierungsversuche von Pfeiffer und Kolle einerseits und Wright andererseits sind in immer grösserem Umfange fortgesetzt worden und namentlich in der englischen und amerikanischen, neuerdings auch in der französischen Armee in grossem Massstabe ausgeführt worden, so dass wir schon heute einigermassen imstande sind, den Wert der Schutzimpfung zu beurteilen. Wenn in Deutschland die aktive Immunisierung bisher so wenig Verbreitung gefunden hat, so ist das wohl zum grössten Teile darauf zurückzuführen, dass die Beobachtungen im südwestafrikanischen Feldzuge zwar den unverkennbaren Wert des Pfeiffer-Kolleschen Impfstoffes bewiesen, von ausgedehnterer Anwendung des Verfahrens aber wegen der höchst unangenehmen Nebenerscheinungen zurückhielten. Immerhin liegen auch aus den letzten Jahren einige Arbeiten vor [Davis (155), Kabeshima (351), M. Wassermann (805)], die über die Schutzimpfung mit bei 60° abgetöteten Typhusagarkulturen in günstigem Sinne berichten. M. Wassermann gibt sogar diesem Pfeiffer-Kolleschen Originalimpfstoff den Vorzug vor dem modifizierten Impfstoff wegen der sehr unangenehmen klinischen Erscheinungen, die letzterer hervorrufen soll. Davis hingegen hebt die deutliche lokale und allgemeine Reaktion nach der Impfung hervor.

Wenngleich die eben angeführten Erfahrungen den Wert der älteren Impfstoffe aufs neue dargetan haben, so ist es doch verständlich, dass das Hauptbestreben dahin ging, durch Modifizierung des Vakzins die nach der Impfung auftretenden lokalen und allgemeinen höchst lästigen Nebenerscheinungen zu vermeiden. In besonders glücklicher Form ist dieses Ziel wenigstens teilweise von Leishman (420) erreicht worden, der die Bazillen zur Abtötung eine Stunde bei 53° hielt. Zur Herstellung des Impfstoffes wird ein avirulenter Typhusstamm benutzt, die Impfung erfolgt dreimal hintereinander und zwar werden bei der ersten Impfung 500 Millionen Bakterien, bei den Reinjektionen die doppelte Menge injiziert. Die lokale Reaktion ist meist gering und höchstens von eintägiger Dauer. Die Temperatur steigt nur in seltenen Ausnahmen über 38,3° C. Nach Leishman beträgt die Morbidität der Nichtgeimpften 32,8 pro Mille, die der Geimpften hingegen nur 3,7 pro Mille. Weitere günstige Berichte über den Leishmanschen Impfstoff liegen vor von Lyle Cummins (147), Russell (662), Richardson und Spooner (632) sowie Nicolle, Conor und Conseil (566), welch letztere einen 30 Minuten bei 52° C abgetöteten Typhusstamm für die Impfungen benutzten.

In grossem Massstabe hat ferner Russell (658, 660, 662) die Schutzimpfung ausgeführt mit Typhusbazillen, die durch einstündige Erhitzung auf 56° abgetötet worden waren. Die Erfolge waren so günstig, dass in der Armee der Vereinigten Staaten während der Jahre 1901—1908 die Typhusmorbidität von 3,2 pro Mille auf 0,26 pro Mille sank, die Typhusmortalität in dem gleichen Zeitraum von 6,99 pro Mille auf 0,88 pro Mille. Die allgemeine und lokale Reaktion nach der Impfung pflegte meist gering zu sein und trat nach der zweiten und dritten Impfung seltener und in geringerer Stärke auf. Bei Erwachsenen waren die Erscheinungen ausgesprochener und häufiger als bei Kindern bis zu 16 Jahren. Von besonderer Beweiskraft sind die von Leishman (422) im spanisch-amerikanischen Kriege und während der letzten mexikanischen Revolution mit dem Russellschen Impfstoff gesammelten Erfahrungen. Im spanisch-amerikanischen Kriege erkrankten in 4 Monaten von 10739 Nichtgeimpften 1729 an Typhus und starben 248. Während der Revolution erkrankte in 4 Monaten von 12639 Geimpften nur ein Mann leicht, obwohl in der Zivilbevölkerung Typhus herrschte. Die Dauer der Schutzimpfung wird von Hartsock (300) auf ca. 3 Jahre oder länger geschätzt. Agglutinine erscheinen 6—7 Tage nach der Impfung und bleiben in der Regel 1—2 Jahre nachweisbar. Die Bakteriolysine erscheinen später und verschwinden früher als die Agglutinine. Der opsonische Index ist erhöht, aber nicht für lange Zeit. Die Angaben Russells wurden ferner bestätigt durch die Beobachtungen von Albert

und Mendenhall (4), Torney und Kean (767), Hachtel und Stoner (285), Weston (815), Spooner (733), Foster (222) und Gosman (271). Auch Chantemesse (125, 127) benutzt neuerdings für die Vakzination Typhusbazillen, die durch Erhitzung auf 56° abgetötet worden sind. Die Impfungen werden in 10tägigen Intervallen dreimal ausgeführt und dabei 500, 1000 und 1000 Millionen Typhusbazillen subkutan einverleibt. Nach den Angaben von Chantemesse (127) kamen in Frankreich seit Anfang April 1912 unter 67845 nicht geimpften Personen 524 Typhuserkrankungen und 118 Fälle von gastrischem Fieber vor, während von 3107 Geimpften, die genau unter den gleichen Bedingungen lebten, nur eine Person an gastrischem Fieber erkrankte. Das Vakzinationsverfahren von Chantemesse wurde ferner von Bloch und Creuzé (73) in Anwendung gebracht. Sie injizierten alle 8 Tage subkutan Typhusbazillen, die durch einstündige Erhitzung auf 55° C abgetötet waren, im ganzen viermal, steigend von 250 Millionen bis 1000 Millionen Bazillen. Die Agglutinationskraft stieg bei einem Falle sogar bis 1 : 50000; auch die Komplementbindungsreaktion war nach 5—7 Tagen positiv und blieb es ein Jahr lang. Eine Veränderung der Blutkörperchenzahl oder eine selbst transitorische Leukopenie wurde von Bloch und Creuzé nicht beobachtet.

Weitere Erfahrungen in grösserem Masse sind mit dem von Vincent empfohlenen polyvalenten und durch Äther sterilisierten Typhusvakzin gemacht worden. Vincent (790, 793, 795) schreibt für die Immunisierung 4—5 Injektionen mit 8tägigem Intervall unter Steigerung der Dosen (½—3 ccm) und Revakzination vor. Nur durchaus gesunde Personen dürfen zur Vakzination zugelassen werden; unangenehme Nebenwirkungen dieses Impfstoffes sollen kaum zu beobachten sein [Louis und Combe (469)]. Die mit dem Vincentschen Impfstoff in Marokko gemachten Erfahrungen sind als überaus günstig zu bezeichnen. Während nach Reille (625) unter den Nichtgeimpften 64,97 pro Mille an Typhus erkrankten, zog sich von den mit dem Wright-Leishmanschen Vakzin Geimpften nur eine Person = 7,75 pro Mille eine Typhusinfektion zu, von den mit dem Vincentschen Impfstoff Vakzinierten erkrankte niemand. Auch in Avignon (794) wurden mit dem ätherisierten Impfstoff befriedigende Ergebnisse erzielt, indem von 1366 Geimpften keiner, hingegen unter den Nichtgeimpften 101,4 pro Mille erkrankten.

Dass in der Tat bei den zuletzt genannten Impfstoffen die unangenehmen Nebenerscheinungen, wie sie sich namentlich bei dem Pfeiffer-Kolleschen Vakzin bemerkbar machten, viel seltener geworden sind, geht aus der folgenden von Boehncke (79) zusammengestellten Tabelle hervor.

Art des Vakzins	Keine oder sehr schwache Reaktionen ohne Fieber %	Schwache Reaktion Temperatur 37—38° %	Starke Reaktion Temperatur 38—39° und mehr %
Vakzin nach Wright	82,5	13	4,5
Bazilläres Vakzin nach Vincent . . .	81,48	14,81	3,7
Vakzin Russell	94,3	5,3	0,4
Autolysiertes Vakzin nach Vincent . .	94,3	5,7	—
Pfeiffer-Kollesches Vakzin in Südwestafrika	—	25	75

Von anderen Impfungsverfahren seien hier noch erwähnt die von Courmont und Rochaix (142, 143) empfohlenen Darmausspülungen mit bei 53° abgetöteten Typhusbazillen. Es werden drei Einläufe à 100 ccm mit Zusatz von Opium in 5tägigen Intervallen gemacht. Im Serum treten Agglutinine und Bakteriolysine auf, die erst nach ca. 6 Monaten wieder verschwinden. Das Erscheinen und Verschwinden der einzelnen Antikörper verläuft nicht parallel. Als wenig irritierend hat sich ferner der oben erwähnte eiweissarme Typhusimpfstoff von Fornet (213) erwiesen, der meist überhaupt keine lokale Reaktion und nur selten eine geringe Rötung der Einstichstelle hervorruft. Regelmässig fand eine frühzeitige, verhältnismässig starke Agglutininbildung beim Menschen statt. Praktische Versuche in grossem Umfange sind mit den beiden zuletzt genannten Methoden noch nicht ausgeführt worden.

Ein weiterer Versuch, die unangenehmen Nebenwirkungen, wie sie durch abgetötete Bazillen hervorgerufen werden, zu vermeiden, wurde durch die Verwendung lebender Bazillen gemacht. Bestimmend für diese Versuche war auch das Bestreben, dem Körper das Bakterieneiweiss im unveränderten Zustande zuzuführen, um eine Abschwächung der immunisierenden Eigenschaften zu vermeiden. Zuerst hat Castellani (121, 122) diesen Weg eingeschlagen. Er empfahl die Verwendung einer lebenden avirulenten, antigenreichen Typhuskultur, die durch einstündige Erhitzung auf 49—50° abgeschwächt worden war. Die durch zwei Impfungen erzielte Immunität ist aber niemals eine absolute, sondern immer nur eine partielle, erweist sich aber stärker als der durch abgetötetes Vakzin bedingte Schutz. In grösserem Umfange sind gleichartige Untersuchungen neuerdings von Metschnikoff und Besredka (528, 529) aufgenommen worden. Nach eingehenden Tierversuchen gingen die beiden Autoren zur Vakzination von 745 Personen über. Zur ersten Injektion wurde 1 ccm Typhusagarkultur benutzt, der auf 1 : 100 verdünnt und mit spezifischem, sehr aktiven antiendotoxischen

Serum sensibilisiert worden war. Für die zweite Impfung wurde 8—10 Tage später die doppelte Dosis verwandt. Die Injektion erfolgt subkutan oder intramuskulär. Die Reaktion ist minimal. Wie Besredka (58) hervorhebt, ist eine derartige Impfung auch bei Anwendung grosser Dosen völlig gefahrlos, und macht die geimpften Personen nicht zu Keimträgern, da die Bazillen nicht in Stuhl, Urin oder Blut übergehen. Die Vakzination mit lebenden sensibilisierten Typhusbazillen wurde auch von Broughton-Alcock (94) an 44 Personen mit gutem Erfolge ausgeführt. Die lokale und allgemeine Reaktion war geringer als nach der Impfung mit abgetötetem sensibilisierten Vakzin. Letzteres erzeugt im Körper viel Agglutinine, komplementbindende Antikörper und Bakteriotropine. Lebendes sensibilisiertes Vakzin hingegen ruft fast nur die Bildung von Bakteriotropinen hervor und zwar in weit höherem Grade als abgetötetes Vakzin. Lebende Typhusbazillen, die 25 Minuten bei 46° C gehalten worden waren, wurden ferner von Nicolle, Conor und Conseil (567) für die Impfung von über 100 Personen verwandt. Eine lokale Reaktion trat nicht auf. Die Agglutinationskraft des Serums stieg bis 1 : 5000, die Bakterizidie bis 1 : 10000.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die prophylaktische Typhusimpfung des Menschen in den letzten Jahren nach allen Richtungen hin erhebliche Fortschritte gemacht hat. Einmal ist es gelungen, durch Modifikation der Impfstoffe die unangenehmen Nebenwirkungen, welche der allgemeinen Anwendung der Schutzimpfung entgegenstanden, auf ein Minimum zu reduzieren. Ferner haben insbesondere die Erfahrungen der englischen und amerikanischen Autoren unser Wissen über den positiven Wert der Vakzination, an dem heutzutage wohl kaum mehr gezweifelt werden kann, wesentlich bereichert. Jedenfalls ist es auf Grund der vorliegenden Beobachtungen verständlich, dass in der Armee der Vereinigten Staaten Nordamerikas die Typhusschutzimpfung seit dem 30. September 1911 für alle Personen unter 45 Jahren obligatorisch geworden ist [Russell (660)], und dass die Kommission der Pariser medizinischen Akademie die fakultative Anwendung der Vakzination empfiehlt. Auch in der japanischen Armee wird die Typhusschutzimpfung im grossen Umfange einer Prüfung unterzogen [Saito (673)]. Nur über die Dauer der Immunität gehen die Ansichten vorläufig noch erheblich auseinander. Während Wright u. a. den Schutz auf ca. 3 Jahre bemessen, wird ihm von anderer Seite eine erheblich kürzere Frist zugeschrieben. Klarheit auch über diesen Punkt zu gewinnen, sowie weiter an der Vervollkommnung der Impfstoffe zu arbeiten, wird eine lohnende Aufgabe der kommenden Jahre sein.

d) Therapeutische Typhusimpfungen beim Menschen.

Die aktive Immunisierung wird nicht nur aus prophylaktischen Gründen ausgeführt, sondern ist auch vielfach zur Heilung von Typhuskranken nutzbar gemacht worden. Die therapeutische Typhusimpfung hat besonders in England und Amerika seit der allgemeineren Einführung wenig reizender Impfstoffe eine immer ausgedehntere Anwendung gefunden. Fast von allen Autoren wird ein unverkennbarer günstiger Einfluss der Impfung auf den Verlauf der Krankheit angegeben. Die lokale und allgemeine Reaktion ist meist gering, die Zahl der Rezidive sinkt um ein Beträchtliches. Nach einer Zusammenstellung von Callison (114) betrug unter 423 mit Typhusvakzin behandelten Krankheitsfällen die Sterblichkeit nur 4,5%; Rückfälle traten in 6,5% der Fälle auf. Weitere, zum grössten Teil günstige Angaben machen Russell (659), Smallman (724), Semple (713), Watters und Eaton (803), Raw (621), Sappington (676), Duncan (176), Hollis (330), Meakin und Foster (516), Elliot (183), Sadler (671), Pollack (601), Renaud (629), O'Connor (575), Carr und Macarthur (119), Fletcher (202), Leishman (420), Richardson (631) und Anders (13).

Auch der Vincentsche ätherisierte Impfstoff eignet sich für die Krankenbehandlung und ist sogar imstande, wenn die Vakzination im Inkubationsstadium ausgeführt wird, die Entwicklung, den Verlauf und die Prognose der Krankheit günstig zu beeinflussen. Ebenso soll die Impfung mit dem Vincentschen Vakzin diejenigen schützen, die während der drei Wochen langen Dauer der Vakzination angesteckt werden könnten. Ein sehr interessantes Beispiel, dem allerdings nicht absolute Beweiskraft zugesprochen werden kann, führt in dieser Hinsicht Haibe (289) an. Ein junger Mensch hatte 1 ccm einer Typhusaufschwemmung geschluckt, gleich darauf 5 Minuten lang seinen Mund mit Alkohol gespült und wurde dann 4mal mit dem polyvalenten ätherisierten Typhusvakzin von Vincent geimpft. Er erkrankte nicht an Typhus. Sein Blut agglutinierte 18 Tage nach der vierten Impfung bis zur Verdünnung 1 : 1000 und wirkte noch schwach bakterizid bei 1 : 4000. Natürlich ist damit nicht gesagt, dass dieser Erfolg unbedingt der wiederholten Impfung zugeschrieben werden muss. Uns selbst sind mehrere Fälle von Laboratoriumsinfektion bekannt, in denen die Personen, welche Typhusbazillen in den Mund bekommen hatten, sich die Mundhöhle lediglich desinfizierten und auch ohne Schutzimpfung nicht an Typhus erkrankten, obwohl ihr Blutserum nach einiger Zeit agglutinierende Eigenschaften aufwies.

Auch die von Courmont und Rochaix empfohlenen Darmausspülungen mit abgetöteten Typhusbazillen sind für die Behandlung von

Typhuskranken benutzt werden. Froment und Martin (225) haben gute Resultate bei der Behandlung von 9 Typhuspatienten gehabt; zwei weitere ebenso behandelte Fälle kamen allerdings zum Exitus. Ferner hat Fornet (213) mehrere Typhuspatienten mit dem oben erwähnten eiweissarmen Typhusimpfstoff behandelt. Die 3 an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommenen Einspritzungen hatten keine Erhöhung der Temperatur zur Folge. Am Tage nach der letzten Injektion fiel das Fieber lytisch ab.

Ausser den vorsichtig abgetöteten Typhusbazillen sind auch lebende Bakterien für die Behandlung von Kranken verwandt worden. Pescarolo und Quadrone (592) gingen von der Ansicht aus, dass beim Abdominaltyphus die Bakteriotherapie mit lebenden, aber abgeschwächten Kulturen eine echte Heilwirkung auszuüben vermag, indem in dem kranken Organismus meist eine lebhafte Produktion von immunisierenden Substanzen ermöglicht wird. Die aktive Immunisierung ist fast ganz unschädlich und ruft nur vorübergehende Symptome einer lokalen und allgemeinen Reaktion (Schüttelfrost, Rötung und Schwellung an der Impfstelle) hervor. Sie muss nicht zu spät und besonders da angewandt werden, wo Erscheinungen einer Allgemeininfektion im Vordergrunde stehen. Die Injektionen wurden mit Abschwemmungen von Typhusagarkulturen, die einige Stunden bei $45-50^0$ gehalten worden waren, in steigenden Dosen subkutan ausgeführt und hatten zunächst eine kurze Steigerung der Temperatur, dann aber jähen Abfall des Fiebers, profuse Schweisse, reiche Harnabsonderung und Besserung des Allgemeinbefindens zur Folge. Im Blute waren nach 3—7 Tagen Agglutinine, aber nie Bazillen nachweisbar. Über weitere Versuche in dieser Hinsicht berichtet Quadrone (615). Er konnte bei 21 Fällen eine unzweifelhaft günstige Wirkung auf die Krankheitsdauer und das Allgemeinbefinden feststellen, bei 6 Fällen nur eine Wirkung auf das Allgemeinbefinden und bei weiteren 6 Fällen keine Wirkung. In 6 anderen ebenso behandelten Fällen erfolgte der Tod an Peritonitis oder an Herzschwäche.

Umfangreiche Versuche mit lebenden sensibilisierten Typhusbazillen haben Ardin-Delteil, Nègre und Raynaud (17, 19) bei der Behandlung von Typhuskranken gemacht, an denen 4 Injektionen in dreitägigen Intervallen ausgeführt wurden. Als Vorteile der Besredkaschen Vakzinetherapie bezeichnen sie die stärkere und schnelle Steigerung der Bakterizidine und komplementbindenden Antikörper, die Abkürzung der Krankheitsdauer und die Verminderung der Beschwerden. Ihre Resultate finden sich in der folgenden Zusammenstellung:

	Nichtgeimpfte	Geimpfte
Zahl der Fälle	179	37
Tod	8,38%	—
Heilung	91,62%	100%
Rezidiv	9,78%	5,4%
Mittlere Krankheitsdauer .	32,7 Tage	26,6 Tage.

Auch Boinet (84) berichtet über günstige Erfahrungen bei der Behandlung von Typhuskranken mit lebenden sensibilisierten Bazillen. Trotzdem wird diesen Beobachtungen gegenüber ebenso wie in der Frage der prophylaktischen Typhusschutzimpfung zunächst noch eine gewisse Vorsicht am Platze sein, bis hinreichende Erfahrungen darüber gesammelt sind, dass die Behandlung mit lebenden Krankheitserregern mit Sicherheit ohne Gefahr für den Geimpften ist.

e) Serumtherapie.

Für die Herstellung der Immunsera ist massgebend, ob dieselben zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken verwandt werden sollen. Die Erzeugung diagnostischer Typhusantisera stösst in der Regel auf keine Schwierigkeiten, sofern man junge gesunde Kaninchen unter vorsichtiger Steigerung der Impfdosen zur Immunisierung benutzt. Um hochwertige agglutinierende Sera zu erzeugen, werden abgetötete bzw. lebende Bazillen in 5—10 tägigen Intervallen den Tieren wiederholt intravenös injiziert, bis der Titer eine genügende Höhe erreicht hat. Um hochwertige bakterizide Sera zu erzielen, ist die subkutane Impfung vorzuziehen. Da indes dieses bereits seit Jahren geübte Verfahren erheblich lange Zeit in Anspruch nimmt und ferner nicht geringe Opfer an Tieren durch vorzeitiges Zugrundegehen erfordert, haben Fornet und Müller (216) neuerdings eine Schnellimmunisierung angegeben, um diese Nachteile zu vermeiden. Danach wird den Tieren alles Antigen (1, 2 und 3 Ösen Bazillenkultur) an drei aufeinanderfolgenden Tagen einverleibt, also zu einer Zeit, wo die Immunkörperbildung noch nicht fortgeschritten ist. Auf diese Weise lassen sich fast regelmässige hochwertige Antisera erzeugen, wie auch Bonhoff und Tsuzuki (87), Tsuzuki (777), Miessner und Trapp (534), Wiedenmann (816) und auch wir bestätigen konnten.

Während sich die Erzeugung diagnostischer Immunsera ohne erhebliche Schwierigkeiten ausführen lässt, ist die Herstellung therapeutischer Sera noch nicht so vorgeschritten, wie es im Interesse einer rationellen Typhusbehandlung zu wünschen wäre. Das Versagen der Serumtherapie mag einerseits dadurch zu erklären sein, dass die meisten Kranken erst relativ spät in Behandlung kommen, vornehmlich aber wohl dadurch, dass wir

über das eigentliche Wesen der Typhusimmunität noch völlig unzureichend unterrichtet sind. Wie schon aus den obigen Ausführungen zu entnehmen war, muss es auch als zweifelhaft erscheinen, dass diese Frage schon durch die Entscheidung gelöst werden kann, ob die Typhusimmunität eine bakteriolytische oder antitoxische sei. Nach R. Pfeiffer und Bessau (596, 598) kann bei Typhus von einer echten antitoxischen Serumtherapie nicht die Rede sein. Das Ziel müsse eine möglichst intensive Bakteriolyse und ein möglichst vollständiger Endotoxinabbau sein. Beide sind Funktionen des Bakteriolysins, das im Verein mit dem Komplement die hochmolekularen toxischen Bestandteile des Bakterienprotoplasmas durch fermentative Prozesse bis zu atoxischen Substanzen abbaut. Das therapeutische Agens aller Typhussera sind die spezifischen Bakteriolysine. „Die Bakteriolyse ist nur das erste mikroskopisch wahrnehmbare Stadium eines fortschreitenden zur Giftzerstörung führenden Prozesses. Mit der Bakterienresorption ist also nicht unter allen Umständen die Endotoxinvergiftung unauflöslich verbunden, sondern diese tritt nur dann ein, wenn die Quantität der Bakteriensubstanz absolut zu hoch ist, resp. wenn eine Störung des vollständigen fermentativen Abbaues durch eine Insuffizienz, sei es des Ambozeptors, sei es des vom Tierkörper gelieferten Komplementes, entsteht.“ Daher halten Pfeiffer und Bessau die Furcht, durch die therapeutische Verwendung bakterizider Immunsera könne eine Überschwemmung des Organismus mit den giftigen Leibessubstanzen der Bazillen erfolgen, für übertrieben. Die Wirkung des sogen. antitoxischen Antityphusserum von Besredka beziehen R. Pfeiffer und Bessau nicht auf echte Antitoxine, weil kaum jemals eine vollständige Entgiftung der Typhusbazillen gelingt, weil ferner das Gesetz der Multipla sich bei der Absättigung nicht nachweisen lässt, weil drittens auch ein geringwertiges Immunserum und selbst Normalserum giftwidrige Wirkungen zeigen, wenn auch qualitativ schwächer, und weil schliesslich alle Sera nur bei Mischung wirken, kaum aber bei getrennter Einverleibung. Das Besredkasche Serum zeigte sich den rein bakteriziden Immunseris nicht überlegen. Ein weiteres nach dem Verfahren von Mac Fadyen hergestelltes antitoxisches Antityphusserum erwies sich als fast unwirksam.

Im Gegensatz zu den Anschauungen R. Pfeiffers ist das Bestreben einer Reihe von Autoren, die den bereits oben erörterten Standpunkt von R. Kraus teilen, dahin gegangen, die giftigen Leibessubstanzen der Typhusbakterien aufzuschliessen und mit ihnen giftneutralisierende Sera zu gewinnen. Lüdke (472, 473, 475, 477) vertritt die Ansicht, dass sich aus den Typhusbazillen ein wirksames Toxin gewinnen lässt, das zur Antitoxinbildung fähig ist. In Anlehnung an das oben erwähnte Verfahren von Gottstein und Matthes ging Lüdke zur Darstellung

des Toxins folgendermassen vor. Er stellte eine Pepsinsalzsäuredigestion grosser Mengen von Typhusbazillen her und erhielt starke Gifte, die nach vorsichtiger Injektion bei Affen und Ziegen ein neutralisierendes Serum ergaben. Das Serum derartig immunisierter Ziegen wurde auch am Krankenbett benutzt, zeigte aber erst einen merkbaren Wert, als ihm noch ein bakterizider Schutzwert durch Impfung der Ziegen mit abgetöteten Typhusbazillen hinzugefügt wurde. Dieses Serum zeigte bei mehreren Fällen eine deutliche Wirkung und wurde bei intramuskulärer oder intravenöser Injektion von 20—30 ccm gut vertragen. Als Folge dieser Behandlung wurden Fieberabfall, Abkürzung des Krankheitsverlaufes und Besserung des Allgemeinbefindens beobachtet.

Ein weiteres antiendotoxisches Typhusserum wird von Kraus von Pferden gewonnen, die gegen das Toxin filtrierter Typhusbazillenkulturen immunisiert worden sind. Nach den Angaben von Kraus und von Stenitzer (388) wird bei frühzeitiger subkutaner oder intravenöser Injektion dieses Serums die Benommenheit gebessert, der Verlauf günstig beeinflusst und die Dauer der Krankheit abgekürzt. Nach den Erfahrungen von Forssman (220) bessert sich bei dieser Behandlungsweise in den drei oder vier der Injektion folgenden Tagen das Allgemeingefühl und die Benommenheit. Im übrigen beobachtete Forssman bei den von ihm behandelten Fällen ein Rezidiv, dreimal Serumexanthem und eine Sterblichkeit von 15%. Nach Gaupp (260) erscheint eine Einwirkung des Krausschen Serums auf die toxischen Symptome wahrscheinlich, die Fieberdauer war eine erheblich geringere, und der typhöse Allgemeinzustand wurde augenscheinlich gebessert. Die Zahl der Rezidive und der Darmblutungen hingegen war grösser als bei den nicht spezifisch behandelten Kranken. Direkt ungünstig lauten die Angaben von Herz (308), der keine Wirkung des Krausschen Serums feststellen konnte.

Garbat und Meyer (257) gehen von der Ansicht aus, dass bei den Typhusbazillen eine Giftwirkung der Hülle von der des Kernes zu trennen sei. Erstere erzeugt agglutinierende, komplementbindende und bakteriolytische, letztere bakteriotrope und heilkräftige Immunkörper. Ein wirksames Typhusheilserum muss Antikörper gegen beide Gifte enthalten, was am besten durch Mischung beider Serumtypen erreicht wird. Dieses bakteriolytisch und antitoxisch wirkende Serum wurde von Rommel und Herrmann (648) zu Heilzwecken verwendet, der Erfolg war aber unbefriedigend; Serumexantheme, starke Temperatursteigerungen, schmerzhafte Gelenkschwellungen zwangen zum Verzicht auf die weitere Anwendung.

Ein weiteres antiendotoxisches Serum wurde von Hewlett (313) dargestellt durch Behandlung eines Pferdes mit Typhusbazillenpresssäften

(Mac Fadyen); 0,1 ccm dieses Antiserums neutralisierte die achtfache letale Dosis des Endotoxins. Neun Typhuspatienten erhielten täglich 10—20 ccm Serum, bis die Temperatur normal wurde. Der Krankheitsverlauf war bei zwei Personen kürzer und bei sieben leichter. Auch Goodall (269) hatte mit dem Hewlettschen Serum bei 7 von 26 Typhuskranken, die mit Dosen von 20—200 ccm Serum subkutan behandelt wurden, einen guten Erfolg.

Mit dem aus früheren Jahren bekannten Borroughschen Typhusserum behandelte Vargas (786) 2 Typhuspatienten. Nach seinen Angaben übt das Heilserum einen entschiedenen Einfluss aus, besonders auf das Allgemeinbefinden. Mit dem Meyer-Bergellschen Typhusserum hatte Hoffmann (326) bei der Behandlung von Typhuskranken keine günstigen Erfolge. ImTierkörper schützt dieses Serum in spezifischer Weise bis zu einem gewissen Grade gegen die Typhusbazilleninfektion, antitoxisch wirkt es aber nicht. Es neutralisiert die Giftlösung nicht und schwächt sie auch nicht ab, sondern verstärkt sie sogar.

Sehr gute Erfolge hat die Serumtherapie nach dem Bericht von Chantemesse (124) in Paris mit dem von ihm hergestellten und aus früheren Berichten bekannten Antiserum gezeitigt; die Mortalität sank von 17% auf 3—4%, der Krankheitsverlauf wurde leichter und gutartiger, die Entfieberung erfolgte schneller. Ein eigenes Typhusserum haben ferner Rodet und Lagriffoul (644) dargestellt, indem sie Pferde intravenös mit lebenden Typhusbouillonkulturen behandelten. Dieses Serum hat starke Agglutinationskraft, geringe Alexinbindung, deutliche phagozytosebefördernde Wirkung, neutralisiert die Bouillongifte und besitzt keine oder nur geringe Bakterizidie in vitro, dagegen starke in vivo. Nach den Untersuchungen von Rodet und Fabre (643) steht das Fehlen von komplementbindenden Antikörpern in keiner Beziehung zur präventiven und kurativen Wirkung dieses Serums. Das von Rodet (641) empfohlene „traitement précoce" bewirkte bei 70% der behandelten Fälle ein plötzliches und energisches Abfallen der Temperatur mit Übergang in Fieberlosigkeit, einen kürzeren Verlauf und Besserung des Allgemeinbefindens. Komplikationen und Rückfälle blieben aber nicht aus, ein guter Erfolg liess sich nur bei mittelschweren Fällen feststellen.

Über die Anwendung des Besredkaschen Serums bei 17 schweren Typhusfällen berichten Andriescu und Ciuca (16). Sie wandten das Serum in grossen Dosen von 40—500 ccm an, die in 3—4 teils subkutanen, teils intravenösen Injektionen verabreicht wurden. Die Blutkultur fiel 24 Stunden nach der Seruminjektion stets negativ aus mit Ausnahme eines tödlich verlaufenen Falles, der auch Typhuskeime im Stuhle beherbergte, während

bei allen anderen die Fäzes dauernd bazillenfrei waren. Die Temperatur wurde durch das Serum nicht beeinflusst, regelmässig dagegen das Allgemeinbefinden.

Zusammenfassend können wir über die Leistungen der Serumtherapie sagen, dass die Erfolge der passiven Immunisierung, zumal im Vergleiche mit denjenigen der aktiven Schutzimpfung, noch als recht wenig befriedigend bezeichnet werden müssen. Also auch auf diesem Gebiete bleibt der Forschung ein weites Feld zur Vervollkommnung offen.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Anatomie des Menschen.

Mit Hinweisen auf die ärztliche Praxis.

Von

Professor Dr. **Friedrich Merkel** in Göttingen.

Allgemeine Gewebelehre.

Entwickelungslehre.

Mit 251 Textabbildungen. Geb. Mk. 8.—.

Skelettlehre.

Passiver Bewegungsapparat. Knochen und Bänder.

Textband geb. Mk. 6.—, **Atlas** mit 281 Abbildungen geb. Mk. 6.—.

Muskellehre.

Aktiver Bewegungsapparat.

Textband geb. Mk. 5.—, **Atlas** mit 136 Abbildungen geb. Mk. 5.—.

Eingeweidelehre.

Textband geb. Mk. 7.—, **Atlas** mit 334 Abbildungen geb. Mk. 10.—.

Die in Vorbereitung befindlichen Schluss-Abteilungen werden enthalten

„Sinnesorgane“, „Zentralnervensystem und Zentralorgan des Gefässsystems (Herz)“, „Peripherische Nerven und Gefässe“.

Jede Abteilung ist ein Ganzes für sich und einzeln, auch Text und Atlas für sich, käuflich.

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 068746251

Verla[illegible]iesbaden.

Die Krankheiten des Pankreas.

Handbuch

der gesamten Pathologie, Diagnostik und Therapie der Pankreaserkrankungen (mit Einschluss der Pathogenese und Ätiologie des Diabetes mellitus und der chronischen Glykosurien).

Von

K. A. Heiberg,

Kopenhagen.

Preis Mk. 12.—.

Seit Osers Monographie 1838 ist das die erste zusammenfassende Darstellung der Lehre von den Pankreaserkrankungen. Ein Vergleich der beiden Bücher zeigt die gewaltigen Fortschritte der Wissenschaft auf diesem Gebiete, die zu den glänzendsten Triumphen der physiologischen und pathologischen Chemie gehören. Die Lehre von den Pankreaserkrankungen wird heute von der Funktionsdiagnostik beherrscht. Unter Benutzung reicher eigener Erfahrungen gibt der Verfasser, der sich an der Erforschung dieses Gebietes in hervorragender Weise beteiligt hat, eine mustergültige Darstellung dieses schwierigen Kapitels der inneren Medizin, die trotz gedrängter Kürze auch eine den Gegenstand vollkommen erschöpfende ist. An eine Schilderung der normalen und pathologischen Anatomie schliesst sich eine eingehende kritische Würdigung der modernen funktionellen Untersuchungsmethoden, dann folgt eine detaillierte Beschreibung des klinischen Bildes der jetzt so zahlreich bekannten einzelnen verschiedenen Pankreaskrankheiten, wobei auch mit vollem Recht auf die Ätiologie und den Zusammenhang mit anderen Krankheiten grosser Wert gelegt wird. Zum Lobe des trefflichen Buches sei schliesslich noch die ausgezeichnete Beherrschung der deutschen Sprache durch den Verfasser erwähnt.

Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung.

Der durch seine Pankreasforschungen schon lange Zeit bekannte Verfasser hat hier ein Handbuch geschrieben, wie es wohl kaum besser der Öffentlichkeit hätte übergeben werden können. Die normale und pathologische Anatomie, der mikroskopische Bau, finden ebensogut ihre eingehende und übersichtliche Darstellung wie die Ätiologie der krankhaften Veränderungen, der zutreffende Symptomenkomplex, der jeweilige Krankheitsverlauf, die Diagnosenstellung und die einschlägige Behandlungsform. Die reiche Literaturangabe, die jedem Abschnitt beigefügt ist, vermag den Wert des Buches nur zu vergrössern. Die dem Texte eingefügten Abbildungen sind vortrefflich.

Münchener Medizin. Wochenschrift.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.